

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 25

Essais de Vaccinothérapie intra-veineuse dans la Fièvre ondulante

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le vendredi 24 mars 1933

PAR

Louis VIGNOLI

Né le 16 août 1896 à Cogolin (Var)

PHARMACIEN

CHARGÉ D'AGREGATION A LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. LISBONNE, prof., *président*.
TURCHINI, professeur.
BOUDET, professeur.
JANBON, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
Rue Jardin-Martel

1933

ESSAIS DE VACCINOTHERAPIE INTRA-VEINEUSE

DANS LA FIEVRE ONDULANTE

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE

N° 25

Essais de Vaccinothérapie intra-veineuse dans la Fièvre ondulante

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le vendredi 24 mars 1933

PAR

Louis VIGNOLI

Né le 16 août 1896 à Cogolin (Var)

PHARMACIEN

CHARGÉ D'AGREGATION A LA FACULTÉ MIXTE
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse

MM. LISBONNE, prof., *président*.
TURCHINI, professeur.
BOUDET, professeur.
JANBON, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
Rue Jardin-Martel

1933

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM.	J. DELMAS
Histologie		TURCHINI
Physiologie		N...
Chimie biologique et médicale		CRISTOL
Physique médicale		PECH
Botanique et histoire naturelle médicale		GALAVIELLE
Anatomie pathologique		GRYNFELTT
Microbiologie		LISBONNE, asses
Pathologie et thérapeutique générales		BOSC
Thérapeutique et matière médicale		BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie		N...
Hygiène		CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale		GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique		GIRAUD
Clinique médicale		VIRES
		RIMBAUD
		MASSABUAU
		RICHE
		P. DELMAS
		EUZIERE, doyen
		LEENHARDT
		MARGAROT
		ETIENNE
		JEANBRAU
		LAPEYRE
		VILLARD
		TERRACOL
		L. HEDON
		CABANNES
		LAMARQUE
Clinique chirurgicale		
Clinique obstétricale		
Clinique des maladies mentales et nerveuses		
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge		
Clinique de dermatosyphiligraphie		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		
Clinique des maladies des voies urinaires		
Clinique gynécologique		
Clinique ophtalmologique		
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		
Physiologie (Ch. de c.)		
Matière médicale (ch. de c.)		
Radiologie		

Honorariat

Doyen honoraire: M. MAIRET

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS
FORGUE, ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de cours complémentaires

Anatomie	MM.	LAUX
Histologie		GRANEL
Physiologie		L. HEDON, Prof.
Pathologie expérimentale		PAGES
Matière médicale		CABANNES, prof.
Pathologie Médicale		PUECH
Pathologie externe		AIMES
Médecine opératoire		SOUBEIRAN ag. libre.
Accouchements		COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique		GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale		BOULET
Stomatologie		D ^r WATON

Agrégés en exercice

	Chirurgie	MM. AIMES
	Anatomie	LAUX
	Chimie	N...
	Obstétrique	COLL DE CARRERA
	Histologie	GRANEL
MM. BOULET		
Médecine ...	PAGES	
	PUECH	
	JANBON	

Examineurs de la thèse

MM. LISBONNE, prof., *président.* | MM. BOUDET, professeur.
TURCHINI, professeur. | JANBON, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

L. V.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

*Qui a bien voulu accepter la prési-
dence de notre jury de thèse.*

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MONTPELLIER

*Qu'ils soient remerciés de toutes les
bontés qu'ils ont eu et de la cordialité
de leur accueil.*

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
MOITESSIER ET FABREGUE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

*En témoignage de notre reconnais-
sance et de notre gratitude.*

A MES AMIS

*et en particulier au Docteur PRINGAULT
qui depuis dix ans n'a jamais manqué
une occasion de nous être agréable et
de nous rendre service.*

Avant toute chose que soient remerciés ici les praticiens de médecine générale que nous avons l'honneur de compter parmi nos amis. Ce sont eux en effet qui, ayant foi, ont osé sur leurs clients et non dans un service hospitalier, utiliser cette méthode.

Si ce travail n'a pu être présenté plus tôt, c'est que par cela même de l'expérimentation en clientèle, il a fallu surmonter de graves difficultés.

Tout d'abord tous les clients atteints de fièvre ondulante, n'ont pas voulu se laisser convaincre et appliquer ce traitement.

Ensuite, médication faite, nous avons voulu laisser couler les jours pour surveiller le malade et noter les rechutes possibles.

Pour ces raisons, on trouvera dans notre exposé, des observations datant de plusieurs années et pour la plus récente, le résultat a été obtenu depuis plus de quatre mois.

Au moment où nous tentions cette médication, paraissaient les premières publications concernant un nouveau traitement de la fièvre ondulante, par injections d'endoprotéine d'abortus. Ce traitement mis au point par MM. Cambes-
dès et Garnier, de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Paris, a des analogies frappantes avec celui que nous allons

exposer dans notre modeste travail. Nous tenons à remercier M. le Docteur Cambessedès pour l'amabilité qu'il a eue pour nous, en nous communiquant ses travaux auxquels nous ferons de larges emprunts.

Nos remerciements vont également à M. Schäfer, assistant de bactériologie à la Faculté de Médecine de Marseille, qui par ses connaissances linguistiques et scientifiques, nous a puissamment aidé.

Enfin nous remercions sincèrement M. le Professeur Lisbonne de l'amabilité qu'il a eue à notre égard, pour la confiance qu'il nous a manifestée et pour les précieux conseils qu'il ne nous a jamais refusés. Sa compétence en matière de mélitococcie est universellement reconnue et nous ne pouvons avoir un meilleur conseil et un meilleur juge.

INTRODUCTION

Maladie ancienne, mais anciennement peu connue en dehors du bassin méditerranéen, maladie nouvelle et maladie d'avenir pour le monde entier, la fièvre ondulante est une maladie décevante pour la thérapeutique.

Chaque traitement paraît faire merveille. Les guérisons s'accumulent, la médication spécifique paraît trouvée. Puis un beau jour c'est l'échec brutal, la désillusion.

Enumérons :

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

Régime reconstituant et anticachectique s'exerçant en dehors des périodes fébriles.

Régime anti-asthénique : adrénaline, surénale, quinine.

Médication antiasthénique et antialgique : antipyrine, pyramidon, cryogénine, aspirine, bains, frictions salicylées. Sédatifs : Bromures, opium et dérivés (Gaston Lyon 104, Ramond 129).

Les antithermiques étant par ailleurs vivement déconseillés, en particulier, le pyramidon et l'antipyrine, qui exagèrent les sueurs profuses et par cela même aident à l'affaiblissement du malade (Gaston Lyon et Ramond).

TRAITEMENT CURATIF:

Les traitements curatifs, nous allons le voir, sont extrêmement nombreux.

Nous les classerons en: Remèdes physiques, remèdes chimiques, remèdes biologiques.

Remèdes physiques:

Nous placerons ici la radiothérapie utilisée avec succès dans la maladie de Bang par Tunker (153), Rudnew et Krunberg (138).

Remèdes chimiques:

Les métaux colloïdaux: électrargol, collargol, rhodium colloïdal, or colloïdal (Brétilli, Bourguet, Carrieu, Weill, Ménard) (*in* 84). Le sioganal, composé organique d'or sulfoné et aminé (Custer 39 Ziermann (16).

Les sels mercuriels (Souligoux *in* 84).

Le salicylate de soude (Vedel et Vidal 155).

L'uroformine et la septicémine (Suzeau, Laurent, Partéarroyo, Montel (*in* 84), Janbon, Durand, Lisbonne (99).

L'éthylhydrocupréine (Izar 71).

Le Quinby, préconisé par Pieri, Lop et Mouren (101-126).

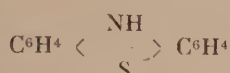
Les arsénobenzènes sont certainement des médicaments actifs et ont donné des résultats remarquables dans les mains de certains expérimentateurs (Lisbonne, Vedel et Vidal (155), Julien (*in* 84), Bianchini (12), de Partéarroyo (*in* 84).

Le nucléinate de soude en injections intra-musculaires (Audain *in* 84).

Enfin les traitements chimiques par les colorants organi-

ques de synthèse ont été largement expérimentés. Ces colorants, nombreux comme nomenclature se rattachent à quatre grandes familles chimiques.

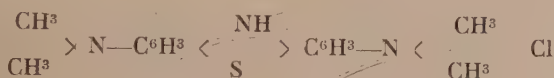
1° *Les colorants dérivés de la Thiodiphénylamine:*



Le violet de Lauth ou thionine



et son dérivé tétra-méthylé: le bleu de méthylène.

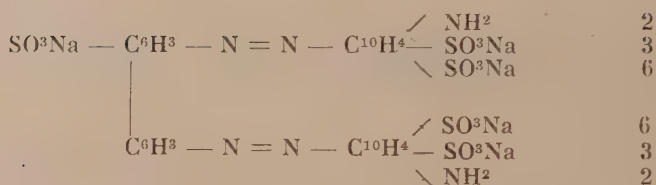


Le bleu de méthylène et la thionine s'utilisent par voie digestive. Audibert et Rouslacroix (4 A) ont admistré le bleu de méthylène en cachets. Lœvel, Poston et Amoss (87) le donnent ainsi que la thionine, à la fois, en pilules enrobées de salol, pour que la dissolution et la mise en liberté du médicament ne se fasse que dans l'intestin à la faveur de la réaction alcaline du milieu, et aussi en enteroclyses.

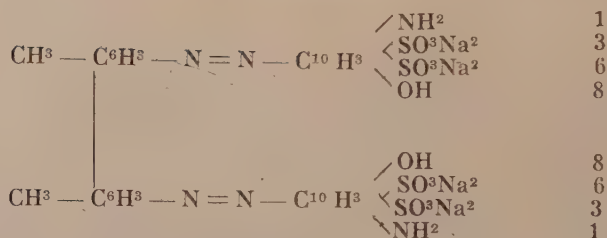
L'Argochrom de Merck employé avec succès par Assmus (de Kiel) (7) n'est pas autre chose qu'une combinaison azotique d'argent et de bleu de méthylène, contenant vingt pour cent d'argent. C'est un antiseptique puissant.

2° *Les colorants diazoïques dérivés des diamines et en particulier de la benzidine:*

Trypanrot



Trypanblau

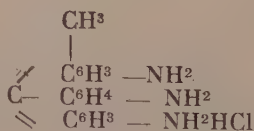


Utilisés surtout en médecine vétérinaire en injections sous-cutanées, associés à l'urotropine, ces colorants donnent de bons résultats (S. Runge 137, Rudolf 134).

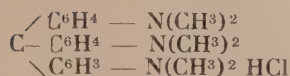
Il ne nous paraît pas inutile de rappeler que ces colorants doués de propriétés bactéricides indéniables jouissent en outre d'un pouvoir trypanocide considérable (Erllich).

3° Colorants dérivés du triphénylméthane :

Fuchsine



Violet cristallisé



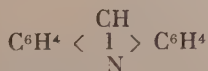
Ces composés ne paraissent pas avoir été expérimentés au point de vue curatif. Mais, une étude bactériostatique de ces colorants, vis-à-vis des Brucella a été faite *in vitro* et prouve leur activité (Marschal, Jared et Dorothy de San Francisco (107)).

4° Colorants dérivés de l'Acridine :

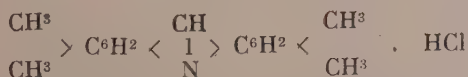
Ces colorants constituent un groupe homogène. Ce sont des corps à propriétés bactéricides excessivement poussées et dont l'intensité d'action paraît être fonction de leur ionisation dans les solutions. Pour la tryptaflavine, par exemple, le pouvoir empêchant vis-à-vis des Brucella est encore sensible à la dilution de 1/1.000.000.

Les composés utilisés dans cette famille chimique sont :

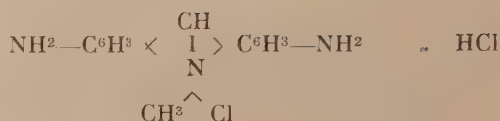
L'Acridine



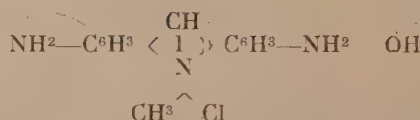
Le jaune d'acridine



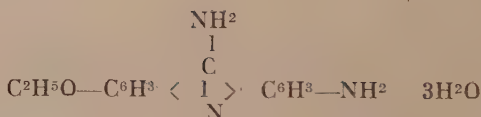
La Trypaflavine



La Gonacrine



Le Rivanol



L'Argo flavine est un composé non défini. C'est un azotate double d'argent et de trypaflavine renfermant environ 21 % d'argent.

Ces colorants paraissent jouir d'une action élective vis-à-vis des Brucellas. En effet: on constate pour la trypaflavine, à côté de l'action bactéricide pure, une action flocculente, une action d'agglutination peut-on dire très marquée, comparable à l'action produite par un sérum spécifique (Alessandrini et Sabatucci (18))

Le traitement par ces colorants se fait par voie intraveineuse.

Ce traitement a été largement expérimenté et donne d'une

manière assez régulière de bons résultats. (Lisbonne, Aubert (3), Darre et Lafaille (1), Izar (72), Brimon (17-18-19), Lisbonne et Balme (97), Fléming (54), Fontanel et Gouel (53), Janbon (75), Bethoux (10), Duponnois (*in* 84), Bianchini (12), Couterno (36), Lemierre (88), Mahondeau (89), Campoyer (*in* 84), Levi (100), Partearroyo (122), Custer (39) et Turker (153)...

Tous ces colorants paraissent devoir leur action, non seulement au noyau benzénique, mais encore au nombre de groupement NH^2 ou substitués dans leur molécule. Ce qui semblerait également expliquer l'action favorable de l'urotropine.

Un composé colorant est également à signaler. C'est le mercuro-chrome ou composé 220. Ce corps est un dérivé mercuriel de la fluorescéine dibromée. Il titre 26 % de mercure, il a un pouvoir bactéricide énergique, il est peu toxique. Utilisé contre la mélitococcie il a donné des résultats heureux (Roos et Paton Martin, 131 A, Gwatkin 59 A).

Si nous nous sommes étendus un peu longuement sur ces colorants c'est que, à côté de leur action thérapeutique indéniable, certains d'entre eux, par leur propriété bactériostatique différente sur les diverses Brucella, ont permis à Huddleson (66) de donner un moyen délicat mais simple de les différencier.

Remèdes biologiques:

La *thérapeutique leucogène* a été utilisée, sous forme d'abcès de fixation (thérébentine) ou encore sous forme d'injections de pus aseptique. Cette médication a donné des succès comme adjuvant au traitement dans les formes traînantes de la mélitococcie (Rozies 132, Chaix, Aycard *in* 84).

La *sérothérapie*, à l'aide de sérum d'animaux, préparés par injections de Brucella a été largement expérimentée. Les résultats qu'elle a donnés sont déconcertants. Quelques cas, très rares, ont guéri remarquablement alors que, dans la majorité des cas, l'effet thérapeutique est décevant et nul.

En Italie cependant on a constaté des résultats intéressants dans le traitement de la maladie de Bang humaine à l'aide de sérums préparés avec la souche microbienne infectante. La notion de spécificité microbienne jouerait un grand rôle dans la sérothérapie.

Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de sérum d'animaux (vache, chèvre) convalescents. Les sérums d'animaux guéris d'une infection naturelle, paraissent donner les résultats les plus probants. Cependant, la réaction due à l'état d'allergie du malade, qui réagit très violemment à toutes les protéines étrangères spécifiques ou non spécifiques, et aussi les phénomènes anaphylactiques, font de l'hétéro-

sérothérapie, un remède difficile à manier (Barduzi, Missiroli, Natalini, Sanfilippo (139), Emmanuele, Sergent et Lhéritier (144), Duran de Cottes (47), Partearroyo (122).

L'autosérothérapie par contre ne donne pas lieu à ces accidents. Les injections soit de l'auto-sérum, soit de la sérosité de vésicatoire (phlycténothérapie) ont été utilisées. (Elnitz et Liotard (116), Philip (125), Rozies (132).

L'hétérosérothérapie humaine, par analogie avec les résultats heureux obtenus à l'aide de sérums d'animaux naturellement immunisés, semblerait devoir être le meilleur des traitements sérothérapiques. Malheureusement, ici encore, les résultats sont discordants.

La thérapie à l'aide du sang total a également été utilisée soit sous forme d'hétérohémothérapie (Quelvi et Nelsen (128) soit sous forme d'autohémothérapie (Darbois, Girbal et Oddo (*in* 84), Courcoux (35), Lauze (86).

La protéinothérapie, proprement dite par injection de peptones ou encore par injection de lait a également été utilisée. Cette médication recherche le choc colloïdologique. Les injections de lait doivent retenir l'attention. On a utilisé le lait normal de vache, le lait de chèvre et enfin le lait de chèvre ou de vache atteinte d'une infection à *Brucella* (Sethon). Ce dernier traitement qui semble avoir donné déjà de bons résultats peut-être considéré comme un complexe thérapeutique mettant en jeu à côté de la protéinothérapie pure des facteurs de sérothérapie ainsi que des facteurs de vaccinothérapie. En effet de nombreux auteurs signalent avoir isolé des *Brucella* du lait d'animaux cliniquement guéris. (Karsten (78), Concinetti (33), élimination qui peut parfois se poursuivre pendant plusieurs années (Klimmer) (80).

La vaccinothérapie est sans conteste le traitement qui a été le plus expérimenté et qui a donné également le plus de résultats contradictoires.

On peut diviser la vaccinothérapie en:

Vaccinothérapie spécifique à ger- mes non trans- formés	Stock vaccins	Br. Méлитensis Br. Abortus mixtes	Voie parentérale Voie gastrique
	Auto-vaccins		

Vaccinothérapie non spécifique
à germes non transformés

Vaccinothérapie par les produits d'origine bactérienne	Naturels	Méлитine Abortine
	Modifiés formolés	formo-améлитine formo-abortine

Nous n'entrerons pas dans les détails de la préparation de ces vaccins, cependant il nous paraît utile de signaler la multiplicité des stock vaccins utilisés.

Leur stérilisation ou leur atténuation se font:

a) Par la chaleur (vaccins de Rey-Basset-Smith-Sergent. I.P.)

b) Par les antiseptiques: Iode-éther-yatren-fluorure-formol (vaccin de Ranque et Senez (130). Duran de Cottés (47). Fischera et Mangeri (58), Nicolle (113), Montel (108); tricresols (Zamit-Thémitocles-Debono (160).

c) Sensibilisés directs: sensibilisation obtenue par le sérum du malade lui-même (Dargin (40), Blazy (*in* 84).

Indirects: par du sérum de convalescent (Coronia) (*in* 84).

Ces vaccins généralement utilisés par voie intradermique ou intra-musculaires ont été expérimentés par un grand nombre de médecins. Les résultats publiés sont parfois favorables. (Rey, Basset-Smith, Nicolle, Corona, Rozies, Ranque et Senez, Sergent, d'Astros, Sivan, Murel, Mignot, Gravier, Aurichio, Carini, etc...). Parfois, au contraire, aux dires de certains auteurs, la vaccinothérapie par stock-vaccins est inefficace et même dangereuse surtout dans les cas aigus. (De Partearroyo, Bezançon, Philibert, Alfred Coury). Enfin certains expérimentateurs, ce sont les plus nombreux, et parmi eux, Burnet, conservent un juste milieu. Ils déplorent l'inconstance des résultats obtenus et Burnet écrit ces phrases devenues classiques que cette vaccinothérapie « était très discutée et malheureusement discutable » et il ajoute « on a l'impression que la vaccinothérapie antimélitococcique n'est pas mûre ».

La vaccination par voie digestive préconisée par Nicolle et Conseil a été expérimentée en Grèce par Vassilopoulos qui rapporte quelques observations favorables à ce procédé thérapeutique.

Ruge est partisan de la vaccino-thérapie mixte *per os* puis sous-cutanée qui augmente considérablement le titre d'agglutination (135).

L'auto-vaccinothérapie se montre certainement beaucoup plus efficace et déjà plus constante dans les résultats obtenus. Malheureusement la technique de l'hémoculture, les dangers de contamination, la minutie de préparation des milieux de culture font que cette thérapeutique n'a pu jusqu'ici être utilisée que dans des centres spécialisés.

A Barcelone Ricardo Monagas et ses collaborateurs pu-

blient des résultats favorables. Mais c'est surtout en France que les meilleurs résultats sont obtenus. L'Ecole montpelliéraine sous la direction du Professeur Lisbonne, s'attache à cette question et nous ne pouvons mieux faire que de rapporter ici ce que M. le Professeur Lisbonne (93 à 99) et les Docteurs Durand et Janbon annonçaient au Congrès de Médecine de Montpellier 1929:

« Notre expérience de la vaccinothérapie maltaise remonte à plus de huit ans. En précisant que nous ne faisons confiance qu'à l'auto-vaccin, nous nous déclarons entièrement favorables à la méthode. L'un de nous pouvait écrire dès 1925 qu'il estimait à 60 % environ la proportion des cas appelés à une guérison rapide par l'auto-vaccinothérapie. Cette opinion s'est encore renforcée depuis (1).

Voici une série de 25 observations représentant la pratique journalière de l'un d'entre nous, pendant les quatre dernières années, à Saint-Pargoire (Hérault) et dans les villages environnants: 22 cas ont pu être traités par auto-vaccins. La conduite du traitement a été la suivante: sitôt la mélitococcie suspectée (et elle l'est d'ordinaire rapidement en milieu endémique) une hémoculture est faite. Notons qu'il est presque toujours possible d'obtenir des hémocultures positives, même à des températures subnormales; une seule fois, sur les 25 cas que nous signalons, elle est restée stérile; chez tous la séro-réaction de Wright a été positive à un taux élevé. Pendant le laps de temps nécessaire à la pré-

(1) Mlle M. Th. Sentis. — Traitement de la fièvre de Malte par l'auto-vaccin. *Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, 17 février 1922, *Bull.*, p. 214. Ch. Durand. Note sur trois cas de fièvre de Malte. *Ibid.*, 23 février 1923, *Bull.*, p. 214. M. Lisbonne. Fièvre de Malte et autovaccinothérapie. *Ibid.*, 18 janvier 1924, *Bull.*, p. 20. Ch. P. Dubois. Récents acquisitions sur la fièvre ondulante. *Thèse de Montpellier* 1924, M. Lisbonne et P. Devèze. La séro-agglutination et la vaccino-thérapie. *Soc. des Sc. méd. de Montpellier*, 11 juin 1926, *Bull.*, p. 396.

paration de l'auto-vaccin, le malade est soumis à des injections intra-veineuses d'uroformine: ce traitement d'attente a été, dans deux observations, curateur, la guérison ayant été obtenue avant que l'auto-vaccin ait eu le temps d'intervenir. Les injections de vaccin, sont pratiquées sous la peau, de trois en trois jours, à doses progressives; on commence par un quart de cc. et on augmente chaque fois de un quart ou un demi, jusqu'à 2 cc. Cette dernière dose étant, ou non, renouvelée une ou plusieurs fois, selon la marche de la courbe thermique. L'injection de vaccin est souvent, mais non constamment, accompagnée d'une nette réaction fébrile, atteignant et dépassant d'ordinaire 40° et même 41°; dès le lendemain, la température retombe, habituellement, nettement au-dessous de son niveau antérieur (1).

Sur les 22 malades ainsi traités, 20 succès et 2 échecs. Dans les 20 cas favorables, la durée moyenne de la période fébrile a été de deux mois, rarement un peu plus, souvent moins: nous n'hésitons pas à considérer cette évolution abrégée, n'en voulant pour preuve que la comparaison, — que les patients ne manquent pas de faire — avec la durée interminable (6, 8, 10 mois et même plus d'une année) de beaucoup des cas pour lesquels on a cru bon de se passer du concours du médecin, de plus, fait qui a son importance, la reprise partielle du travail est possible assez précocement, avant même la fin de la période fébrile: dès la troisième ou la quatrième injection le plus souvent, le sujet, peut vaquer dans une certaine mesure à ses occupations, le traitement devenu ambulatoire, étant continué jusqu'à la guérison complète. (Précisons que nous exigeons un mois

(1) Le vaccin est obtenu en émulsionnant dans 150 cc. d'eau salée, la culture de deux tubes de gélose (4 jours de culture); chauffage à 58° pendant une heure à trois reprises.

d'apyrexie avant de considérer celle-ci comme définitive. Nous avons vu des réveils fébriles après trois semaines de température normale; ces ondulations retardataires sont du reste facilement jugulées. Enfin la guérison est réalisée constamment sans séquelles, et, en particulier, sans séquelles articulaires.

Nous avons vu dans un autre une arthrite séreuse du genou, jamais nous n'avons constaté de ces déterminations ostéo-articulaires tenaces, sacro-coxites ou spondylites en particulier, dont la persistance grève si lourdement la période de convalescence.

Des deux échecs enregistrés, le premier concerne une fièvre ondulante contre laquelle furent successivement, et sans succès, mis en œuvre l'auto-vaccin, la septicémine, l'auto-hémothérapie, l'électrargol intraveineux: évolution de plus de 10 mois avec multiples arthropathies. Le deuxième a trait à un sujet qui s'infecte, alors que sa femme malade était déjà en cours de traitement par auto-vaccin, suspectant une contamination à une commune source, nous traitons le mari avec le vaccin de sa femme (il ne s'agit donc plus d'auto-vaccin): celle-ci guérit dans les délais ordinaires et sans séquelles; pour lui au contraire, malgré des réactions thermiques impressionnantes (jusqu'à 41°4) la guérison tarde à se réaliser et s'accompagne de nombreuses localisations articulaires chroniques.

Tels sont les résultats de l'autovaccinothérapie dans un groupe de faits pour lesquels la conduite du traitement a été uniformément réglée. Nous limiterons là notre exposé: le bilan de nos autres essais, est, dans l'ensemble aussi favorable. Nous n'hésitons pas à considérer la méthode comme facilement réalisable en pratique, exempte de tous dangers, efficace dans la plupart des cas. »

La *vaccinothérapie non spécifique* a donné entre les mains de quelques expérimentateurs des résultats. C'est ainsi que

le Docteur Jullien de Joyeuse (communication faite au II^e Congrès de Pathologie comparée, Paris 14 octobre 1931) traite et guérit par un vaccin préparé à l'aide d'un diplo-streptocoque isolé d'une hémoculture. Ce qu'il y a de remarquable dans le vaccin du Docteur Jullien, c'est l'apyrexie qui s'installe instantanément sans phénomènes de choc (74).

Le Docteur Para, de Chabottes (121) (Hautes-Alpes), obtient également des guérisons en utilisant le vaccin antigrippal de Minet. Mais ici le choc est violent et permet d'expliquer l'action de ce vaccin comme étant de la même nature que le choc protéinothérapique.

La vaccinothérapie par les extraits de corps microbiens de la fièvre ondulante, voit le jour à la suite des importants mémoires de P. Teissier, J. Reilly et E. Rivallier (150), « Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse ».

Ces auteurs démontrent que l'infection chancrelleuse crée, chez les individus atteints, un état d'allergie, de sensibilisation, d'hypersensibilité vis-à-vis de l'antigène créateur streptobacillaire.

L'inoculation intra-dermique de leur strepto-bacilline soit brute, soit purifiée, détermine des phénomènes inflammatoires intenses et durables.

L'intensité de cette réaction traduit le facteur de sensibilisation, plus la réaction est vive, plus l'état d'allergie du sujet est grand.

Cette variation réactionnelle de l'intradermoréaction permet aux auteurs de classer leur malades en diverses catégories plus ou moins réceptrices et de graduer l'intensité du traitement.

Ce traitement peut se faire par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. Il se traduit par une double réaction: une réaction précoce brusque et fugace. C'est le phé-

nomène de choc, l'autre tardive durable atténuée, parfois difficile à percevoir, véritable réaction spécifique.

Il y a une analogie frappante entre les phénomènes mis en lumière par les auteurs précédents et la manière d'agir de la mélitine de Burnet, et de l'endoprotéine d'Abortus de Cambessedès et Garnier (28-29). Nous aurons d'ailleurs l'occasion de développer la méthode de Cambessedès et Garnier, nous rapporterons en effet quelques-unes de leurs observations et essaierons d'envisager avec un esprit critique les résultats qu'ils ont obtenus par leur endoprotéine et ceux que nous allons exposer, obtenus par notre vaccin mixte et polyvalent.

Avant d'entreprendre cet exposé, nous devons signaler la vaccinothérapie tentée par Montel à l'aide des précédents extraits microbiens formolés. L'action du formol, nous le savons depuis les travaux de Ramon sur la toxine diphtérique, est une action paralysante du groupement toxophore alors que le groupement aptophore conserve toute sa valeur et permet l'élaboration de tous les anticorps.

Les anamélitine et anaabortine méritent d'être largement expérimentées peut-être même plus encore au point de vue vaccination préventive que dans un but curatif.

Legroux (90) a présenté au Congrès international d'Hygiène de Marseille, octobre 1932, son procédé de vaccination par les anabactéries qui ne sont autres que des autolysats filtrés à la bougie et formolés.

TRAVAUX PERSONNELS

PREPARATION DU VACCIN

C'est le Docteur Pringault, chef de laboratoire de bactériologie à l'Institut départemental des Bouches-du-Rhône et chef de travaux pratiques de parasitologie à l'Institut colonial, qui eu, dès 1926, l'idée d'une vaccination intra-veineuse pour le traitement de la fièvre de Malte.

Ancien élève du Docteur Nicolle, de l'Institut Pasteur de Tunis, il voulut utiliser sa méthode de vaccination intra-veineuse, pensant que la formation d'anticorps serait plus rapide.

Après divers essais, il donna sa préférence à un vaccin polyvalent.

Les souches de Brucellas entrant dans la composition du vaccin sont donc :

- 1° Un *Brucella abortus*. (I. P. de Paris).
- 2° Un *Brucella mélitensis*. (I. P. de Paris).
- 3° Un *Brucella mélitensis*. BS. (I. P. d'Alger).
- 4° Un *Brucella mélitensis* MI. (I. P. d'Alger).
- 5° Un *para-mélitensis* LM. (I. P. d'Alger).

Les souches provenant de l'Institut Pasteur d'Alger ont été fournies par Monsieur le Docteur Béguet (9) au laboratoire départemental de Bactériologie des Bouches-du-Rhône.

Ces souches sont entretenues sur gélose en piqûre et repiquées le premier et le quinze de chaque mois.

La technique de préparation qui s'est elle-même modifiée peu à peu, est définitivement fixée au processus suivant, que nous allons décrire et dont nous ferons la critique ensuite.

PREPARATION DU VACCIN

La préparation de ce vaccin se fait en deux temps:

1° Premier temps: obtention des endoprotéines par dissolution chimique des corps microbiens.

Les souches sontensemencées sur gélose en plaque dans des boîtes de Pétri de 10 centimètres de diamètre. L'ensemencement se fait sur toute la surface.

Après trois jours d'étuve à 37°, le développement est abondant, il permet à l'aide d'une spatule de verre stérilisée, de recueillir par grattage les colonies.

Ce raclage est déposé dans un verre de montre taré et on prend le poids des corps microbiens récoltés.

Le verre de montre et son contenu sont ensuite placés dans un verre Bécher Pyrex préalablement stérilisé. On verse dans ce verre une quantité d'eau distillée de 20 cc. exactement mesuré. A l'aide d'un agitateur stérilisé et suffisamment long pour être à l'abri des projections, on agite pour obtenir une émulsion homogène.

A l'aide d'une pipette de 10 cc. on enlève 10 cc. d'émulsion que l'on met de côté dans un tube stérilisé. Il reste donc dans le Bécher la moitié du poids initial des corps microbiens.

Nous allons dissoudre ces corps microbiens par le procédé chimique à la soude préconisé par Mauté pour la

confection de ces vaccins. La dissolution doit être effectuée de telle manière que :

1° La solution obtenue après neutralisation par l'acide chlorhydrique contienne huit grammes par litre de chlorures de sodium ce qui est nécessaire pour l'isotonie.

2° Que son titre corresponde à deux milligrammes de corps microbiens par centimètre cube.

L'isotonie à huit grammes de chlorure de sodium par litre sera obtenue en neutralisant 136 cc. 7 de soude normale à 40 grammes par litre par un égal volume d'acide chlorhydrique normal à 36 gr. 5 par litre et ensuite en complétant au litre avec de l'eau distillée.

Cette solution isotonique est rigoureusement neutre. Nous verrons qu'il y a intérêt, pour éviter la précipitation des protéines, ce qui se produit par neutralisation exacte, de maintenir le milieu très légèrement alcalin.

Si donc, nous avons dans le Bécher exactement 2.000 milligrammes de corps microbiens, nous utiliserions les données indiquées plus haut. Mais comme le poids obtenu est variable, nous serons amenés à faire le calcul suivant.

Le nombre de milligrammes de corps microbiens restant dans le Bécher équivaut à deux fois le nombre de centimètres cubes de solution à obtenir. Soit V ce volume.

Pour dissoudre les protéines de 2.000 milligrammes de corps microbiens, il convient d'ajouter 136 cc. 7 de soude normale, pour un poids p il faudra :

$$\frac{136,7 \times p}{2.000} = n \text{ cc. de soude normale.}$$

Verser ces n centimètres cubes dans le Bécher et placer à l'étuve à 37° pendant une heure pour faciliter l'attaque

par l'alcali, porter ensuite au bain-marie à 60° de manière à solubiliser complètement les protéines (il ne faut pas d'emblée chauffer trop fort, la coagulation des protéines par la chaleur retardant leur solubilisation).

Laisser refroidir.

Il faut maintenant neutraliser par l'acide chlorhydrique. Pour cela verser un nombre n . cc. d'acide chlorhydrique normal égal à n cc. moins $2/10$ de cc. de manière à ne pas obtenir une neutralisation parfaite et à conserver une réaction très légèrement alcaline suffisante pour empêcher la précipitation des protéines.

Il se produit un louche. Filtrer sur un filtre sans plis en repassant sur le filtre les premières portions de liqueur qui s'écoulent. La solution est limpide, légèrement opalescente. Compléter avec de l'eau distillée au volume précédemment calculé V .

Nous avons donc obtenu une solution isotonique contenant par centimètre cube, 2 milligrammes de corps microbiens solubilisés.

2° Préparation d'un vaccin par émulsion.

Les 10 cc. d'émulsion microbienne mis à part sont additionné de 1 cc. d'une solution commerciale de formol à 40 %. Cette solution est toujours très légèrement acide. Placer ensuite à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Les germes sont tués.

On détruit l'excès de formol par addition de solution diluée d'ammoniaque jusqu'à réaction neutre au tournesol. Il se forme par combinaison du formol avec l'ammoniaque

une très faible quantité d'urotropine ce qui ne nuit nullement au vaccin.

On ajoute alors par tâtonnement, une quantité suffisante de sérum physiologique stérilisé pour obtenir une émulsion titrant un milliard de germes au cc. La pratique montre que le volume d'émulsion à obtenir est voisin de V.

Nous faisons la numération des germes par la méthode de Wright. Cette méthode consiste à mélanger 1 cc. d'émulsion vaccinale colorée par une goutte d'une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1 %, avec un égal volume de sang humain (dont on a au préalable déterminé la richesse en globules rouges à l'aide d'un hématimètre). Puis on ajoute 3 cc. de solution physiologique. On agite pour rendre homogène.

On prélève alors une goutte de cette émulsion mixte et on en fait un étalement sur une lame porte-objet bien dégraissée à l'éther en s'aidant d'une autre lame selon la technique classique. On laisse sécher et on examine ensuite à l'aide d'un microscope muni d'un objectif à immersion et d'un oculaire quadrillé.

Les hématies sont roses et les microbes teintés de bleu.

Dans plusieurs champs, on compte le nombre des hématies et le nombre d'éléments microbiens. On établit la moyenne de chacun d'eux pour un même champ. Ceci fait le rapport existant entre le nombre moyen des hématies et le nombre moyen des éléments microbiens nous permet de déduire le nombre de ceux-ci par centimètre cube d'émulsion.

Par exemple, si on utilise un sang qui contient 4.800.000.000 globules rouges par centimètre cube et que l'on compte en moyenne par champ, 30 hématies pour 15 bactéries, on dit que:

$$\begin{array}{r} 30 \quad 4.800.000.000 \\ \hline 15 \quad X \\ \hline \end{array}$$

d'où X (nombre d'éléments microbiens par cc.) =

$$\frac{4.800.000.000 \times 15}{30} = 2 \text{ milliards } 400 \text{ millions}$$

Nous avons donc obtenu un vaccin contenant un milliard de germes au centimètre cube.

3° Vaccin définitif :

Mélanger à parties égales la solution protéinique avec le vaccin formolé. Nous obtenons après agitation un vaccin définitif qui contient pour: 1 cc. de solution isotonique, 1 milligramme de protéine solubilisée et 500 millions de germes formolés.

On répartit en ampoules de 2 cc. préalablement stérilisées. Par précaution en cas de contamination possible pendant les manipulations successives on tyndalise par trois chauffages d'une heure à 58° à vingt-quatre heures d'intervalle.

La composition de notre vaccin dans lequel il a été introduit à dessein trois souches d'origine différente de *Brucella mélitensis*, une souche de *Brucella abortus bovis*, et une souche d'un para-mélitensis nous amène inévitablement à entrevoir la question de l'unicisme ou du pluralisme des types formant le groupe des Brucellas.

Il semble, d'après de très nombreux travaux publiés ces dernières années qu'il faut admettre l'existence d'une grande famille: les « Brucellas », dans laquelle on distingue les types:

Brucella abortus bovis.

Brucella abortus suis (encore controversé).

Brucella mélitensis.

Des Brucellas atypiques appelés encore Para.

Cette distinction dans les Brucellas, résulte non seulement des études morphologiques, culturelles, pathologiques, mais surtout de la lumière nouvellement jaillie à la suite des travaux de Huddleson et Abell (67): formation de H^2S et des travaux de Huddleson (66) pouvoir bactériostatique différent de certains colorants, et encore méthodes de différenciation sérologique, lesquelles démontrent l'existence d'une mosaïque d'antigène dans la plastide microbienne.

Mosaïque à laquelle l'organisme infecté va répondre en élaborant une multitude d'anticorps.

Les types *Brucellas mélitensis* et *Brucellas abortus bovis* ne nous retiendront pas. Les auteurs français de l'Institut Pasteur et du Centre de recherches de Montpellier et la plupart des auteurs étrangers sont d'accord pour reconnaître des caractères fixes, nets, différents et par cela même différentiels à l'un et à l'autre germe.

Laissant de côté les épreuves culturelles (besoins de CO_2 ou de O_2), fermentatives, les bouillons filtrats spécifiques, la formation de H_2S sur milieu Agar au foie décrit minutieusement par Huddleson et l'action bactériostatique de la thionine, fuschine et pyronine sont les méthodes les plus précieuses de différenciation.

Voici réunis dans un tableau, les caractères distinctifs de chacun de ces types microbiens. Tableau qui permet également de classer un type de *Brucella Abortus suis*.

	H ² S milieu Agar au foie	action bactériostatique de:		
		fuschine 1/25000	pyronine 1/200000	thionine 1 /30000
<i>Brucella mélitensis</i>	—	+	+	+
<i>Br. abortus bovis</i>	+	+	+	—
<i>Br. abortus suis</i> (U. S. A.)	+	—	—	+

D'autre part, en ce qui concerne la vaccinothérapie, il paraît établi que: si le *Br. mélitensis* et le *Br. abortus bovis* ont des propriétés antigéniques de groupe intenses et com-

munes; ils se distinguent cependant par des propriétés antigéniques spécifiques pour chacun d'eux.

Le tableau suivant résumant les essais de Olitzki et Bromberg en est une confirmation:

Essais de saturations.

ESSAIS DE SATURATIONS

Immun sérum lapin anti-mélito			Immun sérum lapin anti-abortus		
saturé avec:			saturé avec:		
	Mélito	Abortus		Mélito	Abortus
Agglutine mélito homologue	0	2.000	Agglutine mélito	0	0
Abortus	0	0	Abortus homologue	1.000	0
non saturé			non saturé		
Agglutine mélito homologue	5.000		Agglutine mélito	20.000	
Agglutine abortus	2.000		Agglutine abortus homologue	10.000	

Depuis Pasteur il est classique de distinguer, pour un même germe bien établi, des degrés de virulence. C'est pour cela que nous avons cru bon de faire entrer dans notre vaccin trois souches de *Brucella melitensis* de provenances diverses et de virulences différentes. Ce mélange de diverses souches d'un même type microbien est d'ailleurs ordinairement recherché pour la préparation des stock vaccins.

Nous n'avons pas cru devoir en faire autant pour le *Br. abortus bovis* étant donné que, d'après les travaux de Plastringe et Mac Alpine (123) la saturation des sérums anti-abortus par diverses souches de *Br. abortus* ne permet pas de les différencier.

Les travaux du Centre de Montpellier et ses statistiques établissent d'ailleurs qu'en France, la fièvre ondulante a sa source dans le Br. mélitensis.

Quant au Br. abortus suis, type extrêmement rare en France, nous n'avons pas jugé utile d'en incorporer à notre préparation. En effet, dans notre région où pourtant la fièvre ondulante est relativement fréquente, nous ne connaissons qu'un seul cas d'isolement de Brucella d'origine porcine (Reboulleau, Placidi, Verge, *Bull. de la Soc. de Méd. Vét. prat.* 8 juillet 1931), pouvant par son origine être catalogué Br. abortus suis, mais sur lequel à notre connaissance les nouvelles méthodes d'identification de Huddleson n'ont pas été expérimentées.

D'ailleurs la classification de Br. abortus suis est actuellement encore indécise, les caractères différentiels d'analyses variant selon les observations provenant de U. S. A., du Danemark, de la Suisse.

Que faut-il entendre par Para-mélitensis ? Pourquoi avons-nous jugé utile d'en introduire dans notre vaccin ?

Il n'y a rien de plus diffus que ce terme. Une première confusion vient de la nomenclature qui désigne par: formes atypiques, para, ou formes de dissociation les mêmes germes.

Les Brucellas peut-être encore plus que les autres espèces microbiennes sont un terrain très favorable à la variabilité et à la formation de types aberrants en regard des souches standard. Il est un fait général: des facteurs considérés jusqu'à maintenant comme insignifiants et négligeables peuvent modifier les bactéries dans leurs propriétés les plus diverses. Nicolle (114) dit: « des êtres aussi rudimen-

taires chez lesquels l'activité formatrice se réduit à la croissance et à la multiplication sous le mode le plus simple, sont exposés à des variations très étendues, quand le milieu qui les baigne, les circonstances de leur culture, c'est-à-dire les facteurs externes, mécaniques, physiques, chimiques et biologiques se modifient ».

Les variants peuvent différer du type original par des propriétés très diverses.

A) Morphologiques:

- a) Aspect différent de l'individu;
- b) Aspect différent des colonies.

B) Biologiques:

- a) Pouvoir fermentatif;
- b) Mobilité;
- c) Virulence.

C) Sérologiques et antigéniques.

Sans insister sur les variations morphologiques et biologiques rapportées par de nombreux auteurs : Bang (18), Evans (49), Favilli (59), etc., nous exposerons les caractères atypiques en rapport avec les variations antigéniques et sérologiques.

A ce point de vue, Bordet a dit justement: « On peut en changeant les milieux nutritifs, créer en partant d'un seul et même échantillon microbien, des races que le séro-diagnostic par l'agglutination distingue, qui ne s'unissent pas aux mêmes anticorps et qui par l'inoculation donnent des sérums différents ».

Les notions précises sur cette variabilité en particulier

antigénique ou sérologique, sont dues d'une part à Weill Félix (156) qui apportent la notion des antigènes O (ohne Hauch) et H (Hauch) le premier thermo-stable (lié à l'endoplasme) et spécifique du groupe, l'autre thermo-labile (lié à l'ectoplasme) et spécifique du type par l'une de ses phases (α), non spécifique par l'autre (β). Kauffmann (79), H. Boiron et E. Schäfer (14). Rouslacroix et Boiron (14-A).

D'autre part à Arkwright (5) qui apporte le premier l'étude des formes « S » et « R ».

Il ne nous paraît pas inutile ici de résumer ce qu'il faut entendre et quels sont les caractères de ces formes. .

En 1920, Arkwright isole à partir de vieilles cultures sur bouillon de bacilles typhiques, deux formes différentes de colonies.

Les unes régulièrement arrondies, lisses, brillantes et réfringentes, faciles à détacher et à émulsionner. Ce sont les colonies « S » Smooth (lisse).

Les autres plus petites, irrégulièrement crénelées, plates et mates à surface sèche, rugueuse, difficilement détachables et émulsionnables. Ce sont les colonies « R » = Rough (rugueux).

Mais en plus de ces caractères descriptifs les formes R se distinguent par des modifications de la plastide microbienne et par conséquent dans leurs propriétés antigéniques et sérologiques.

Elles sont: 1° Auto-agglutinables, même dans le sérum physiologique et aussi thermo-agglutinables.

2° Non spécifiques: les souches R sont agglutinées par de nombreux sérums, même par le sérum normal.

3° Peu pathogènes et peu toxiques: la virulence est nettement atténuée parfois même nulle. Arkwright constate qu'un immun-sérum obtenu par des injections de formes R ne comporte que peu ou pas de propriété bactéricide.

Ceci étant posé, revenons aux Brucellas et écoutons ce que nous dit Wilson (159): « Sous les termes de para-mélitensis ou de para-abortus on peut peut-être comprendre les formes de dissociation ou de variabilité appelées R ».

C'est d'ailleurs à cette conclusion qu'aboutissent Frendzel et Szymanowsky (51-52) qui signalent avoir pu, en cultivant du Br. abortus et du Br. mélitensis, dans du bouillon additionné de sérum anti-abortus ou anti-mélito (modification des facteurs biologiques externes) obtenir du para-abortus et du para-mélitensis qui se comportent comme des formes de dissociation de la catégorie R.

D'autres auteurs tels que: Antoni (1-A), Marschall et Jared (107), Grumbach (61), Favili (59), Kamada (77), Plastridge et Mac Alpine (123), par des processus différents, confirment cette expérimentation et rapportent leurs observations. Burnet prouve ce caractère de variabilité par ce qu'il appelle le phénomène d'entraînement: « Si nous faisons pousser de part et d'autre d'une membrane de collodion un mélitensis et un para-mélitensis, le mélitensis descendant vers le para-mélitensis. »

On comprend que, ces formes auto-agglutinables et non spécifiques, mais cependant pouvant encore être douées d'une virulence atténuée aient pu entraver la classification des Brucellas, d'autant plus que la forme R n'apparaît pas brusquement. La transformation de S en R est progressive et se fait graduellement. On conçoit que la méconnaissance de ces formes où le manque d'attention des expérimentateurs aient pu compliquer cette question. L'isolement des formes R et S dans cette famille bactériologique est d'ailleurs souvent difficile comme le font remarquer Frendzel et Szymanowski qui signalent que parfois même l'aspect des colonies S du Br. mélitensis et S du B. abortus et l'aspect des colonies R des para n'est pas sensiblement modifié.

Comme le dit Burnet, il semble que l'évolution des Br. mélitensis vers le type para-mélitensis, facile à réaliser expérimentalement est une sorte de vieillissement irréversible. Ces germes en cours de vieillissement peuvent jouer un rôle important au point de vue épidémiologique. Il existe de nombreuses observations d'infections, peu graves il est vrai, à para-mélitensis et para-abortus. Cérutti et Solai (32) par exemple, signalent la diffusion de l'infection du Br. para-mélitensis chez les ovins dans la Sardaigne.

C'est pour cette raison que nous avons cru bon d'introduire cette souche para dans le vaccin.

Nous pensons avoir réuni ainsi un maximum d'antigènes avec leurs variétés les plus diverses allant du type S actif au type R, mais « tous aptes à opérer l'immunisation et même la préimmunisation », comme le dit si clairement Burnet (20 à 26).

Nous avons jugé utile de solubiliser une partie des corps microbiens, afin d'avoir une solution d'endoprotéine titrée et spécifique nécessaire pour obtenir le choc.

Nous savons par les travaux de Burnet au sujet de l'intradermo-réaction, que les malades atteints de fièvre ondulante sont dans un état de sensibilisation, d'allergie, plus ou moins intense et marquée vis-à-vis de l'antigène homologue. Cet antigène peut être la mélitine qui n'est autre qu'une endoprotéine du *Brucella melitensis* ou l'abortine provenant du *Br. abortus ovis*. Ces deux endoprotéines provoquent sur l'organisme sensibilisé, des réactions analogues et il est constant que l'abortine a une action plus marquée encore que la mélitine.

Les recherches expérimentales sur l'infection chancreuse amènent MM. Teissier, Reilly et Rivalier (150) à conclure que: « La vaccinothérapie spécifique réside dans la provocation de phénomènes inflammatoires généraux, par l'apport de l'antigène ou protéine spécifique chez un sujet infecté, devenu sensible à l'égard de cet antigène ».

Cette vaccinothérapie spécifique en tant que médication de choc, n'est qu'une variante de la protéino-thérapie. Mais elle a des avantages,

La protéino-thérapie non spécifique procède par un choc brutal dont il est impossible par avance de prévoir les variations qui sont dues aux facteurs individuels. La dose de protéine non spécifique à injecter pour amener la réaction d'un sujet varie dans des proportions considérables d'un sujet à l'autre et il est bon d'observer la plus grande prudence.

La protéino-thérapie spécifique, agissant à dose infime, déclenchera le choc simplement chez les sujets sensibilisés pour cette protéine. L'intensité de ce choc, obtenu par ces doses infimes, sera fonction uniquement de l'état d'allergie du sujet... le choc sera dirigé.

Les recherches des mêmes auteurs montrent également que cette sensibilisation est absolument indispensable pour l'efficacité du vaccin. En effet, disent-ils, « la tolérance parfaite de l'antigène, l'absence de toute réaction locale ou générale, vont de pair avec l'inefficacité thérapeutique ».

Il est indispensable d'obtenir cette réaction. Les infections microbiennes à germes ne créant pas comme le strepto-bacille de Ducrey et les Brucellas, cet état d'allergie de l'organisme infecté, celui-ci ne manifeste aucune action réactionnelle aux petites doses d'endoprotéine spécifique. Seules les doses massives, véritable protéinothérapie non spécifique, agissant par la masse des nucléo-protéides amèneront les réactions humorales.

Nous avons eu la curiosité de demander aux médecins de notre entourage si, dans la plupart des cas heureux de vaccinothérapie et même de chimiothérapie de la fièvre ondulante, ils constataient une élévation notable de température et une réaction nette du sujet. Les réponses favorables corroborent d'ailleurs ce que disent MM. Cambesse-dès et Garnier : « Il apparaît que dans presque tous les cas, sinon dans la totalité, où la vaccinothérapie a donné ses

plus rapides succès, ce fut au prix de vives et intenses réactions générales. Il y a donc un rapport étroit entre la rapidité de guérison et l'intensité des phénomènes généraux. »

A l'appui de leur thèse, MM. Cambessedès et Garnier (28) citent quelques observations fort intéressantes qu'il nous paraît utile de rapporter plus bas. De cette étude comparative, il ressort que les guérisons volontaires ou accidentelles obtenues par vaccinothérapie ou protéinothérapie relèvent d'un choc initial. Les traitements dans lesquels cette réaction organique ne se produit pas, se révèlent inopérants.

« C'est ainsi, disent-ils, que si nous comparons nos observations personnelles à celles publiées ailleurs et où la vaccinothérapie avait eu des résultats très variables, nous y trouvons une confirmation de notre façon de penser.

C'est ainsi qu'on ne saurait être surpris de voir Courcoux, Lelong et Cordey (35) pratiquer vainement treize injections d'auto-vaccin mélitococcique à un malade, puisque les auteurs nous disent que leur vaccin, qui contenait de 250 millions à 1 milliard de germes, ne provoqua jamais de réaction locale ou générale.

Les échecs de Dargein (40), qui incitent cet auteur, à un grand septicisme en matière de vaccinothérapie, nous paraissent aussi faciles à expliquer. En effet, si cet auteur s'est servi d'un auto-vaccin soit très faible, 10 à 40 millions de germes, soit plus riche en antigène 400 à 500 millions, ou même d'un vaccin sensibilisé par le sérum du malade, il précise lui aussi qu'il n'a observé chez tous ses patients aucune réaction générale.

L'observation de Sergent, Mignot et Kourilsky (145), nous paraît encore plus démonstrative. Chez un malade atteint de mélitococcie depuis trois mois, ces auteurs pratiquèrent une série de vaccin iodé de Ranque et Senez à

petites doses (1/4 à 1/2 cc.); ils notèrent chaque fois, une légère réaction thermique et disent avoir observé une amélioration non douteuse, puis ils injectèrent deux doses plus fortes (2 à 3 cc.) qui déclenchèrent une forte réaction générale suivie d'une guérison définitive.

De même Halbron (64), essayant la vaccinothérapie dans un cas de fièvre de Malte grave et prolongé, emploie successivement un stock-vaccin et un auto-vaccin; il n'observe aucun accident, aucune réaction violente, mais aussi aucun résultat thérapeutique. Plus tard, chez le même malade, une seule injection de stock-vaccin détermine une réaction violente avec phénomènes de choc des plus dramatiques, mais à partir de ce moment la guérison survint.

Dans le cas plus récent rapporté par Lemierre, Debré et leurs collaborateurs, la même remarque trouve encore son application. Chez le malade de Debré, J. Marie et Giroux (45), une première injection intra-musculaire de mélitine et une seconde semblable, à huit jours d'intervalle déterminent une « forte réaction fébrile » qui suffit à juguler une *mélitococcie* datant de plusieurs mois.

Lemierre, G. Marchal et A. Jaubert (88) rapportent un cas de fièvre de Malte remontant à six mois environ et où l'intradermo-réaction fut d'une intensité telle qu'elle atteignait les dimensions d'une paume de main. Aussi, chez ce malade particulièrement sensibilisé, cette injection superficielle de mélitine provoqua-t-elle l'apparition de symptômes généraux et entraîna la guérison.

Grâce à l'état d'allergie de ce malade, une dose infime d'antigène avait suffi à déterminer le choc et la guérison.

A tous ces exemples précis, nous pourrions d'ailleurs ajouter l'observation empirique suivante, recueillie dans les régions où sévit la fièvre de Malte, par les médecins qui nous en ont fait part: la vaccinothérapie ne donne pas

actuellement les résultats auxquels on était accoutumé jadis. Or, à l'origine, les vaccins occasionnaient des réactions beaucoup plus fortes, et c'est précisément pour obvier à ces inconvénients que certains laboratoires ont cru devoir diminuer l'intensité de l'émulsion microbienne. Il n'a pas échappé au sens d'observation des praticiens que, du même coup, le pouvoir d'action du vaccin avait beaucoup diminué.

Comme nous l'écrivons ailleurs, on peut, en résumé, transformer en affirmation l'hypothèse qu'avait émise Burnet à propos d'un cas guéri par une injection intraveineuse de vaccin qui avait entraîné un choc dramatique : « Il semble que cette très forte réaction soit la condition du succès ».

Nous avons donné la préférence au formol comme agent de stérilisation de notre vaccin, car il est prouvé que le formol conserve intacte la morphologie du microbe et par conséquent la mosaïque d'antigène afférente à son ectoplasme.

En outre, la combinaison du formol et de la toxine microbienne annihile le groupement toxophore de celle-ci, qui devient inopérante, tout en conservant ses propriétés antigéniques (anatoxine). Le rapport de Legroux sur ses anabactéries semblent prouver la supériorité de ce mode de stérilisation dans l'efficacité des vaccins.

Nous avons ensuite mélangé ces deux préparations pour réunir, en un seul complexe, l'addition des conditions les plus favorables en vue d'une action curatrice déclenchée

par le choc protéino-thérapeutique consolidée par les réactions humorales spécifiques.

Enfin cette préparation par ses multiples constituants reste inoffensive et se présente sous une forme à peine trouble très acceptable par le praticien.

MODE D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATION

Nous utiliserons ce vaccin par injection intra-veineuse. La faible quantité d'endoprotéine totale qu'il contient (un milligramme de corps microbiens frais par cc.) est suffisante pour obtenir le choc si nous la mettons directement en contact avec le tissu sanguin. Mais cette dose devient beaucoup trop faible, pour l'utilisation sous-cutanée ou intra-musculaire, la diffusion dans les tissus ne permettant que le passage d'une dose infinitésimale de protéine solubilisée dans le sang.

Les injections répétées de vaccin et même de protéine provoquent une désensibilisation, une accoutumance vis-à-vis de cet antigène. En conséquence, si dès la première injection le choc recherché n'est pas obtenu avec une ampleur suffisante, il convient de pratiquer une deuxième injection en augmentant la dose de manière à dépasser de phénomène d'accoutumance et obtenir la réaction.

Dans la pratique, le traitement sera conduit ainsi: Bien agiter l'ampoule de manière à assurer l'homogénéité de l'émulsion microbienne.

Faire une injection intra-veineuse chaque trois jours en commençant par 1/4 de cc. Puis un 1/2 cc., 1 cc. et 1 1/2 cc.

Généralement le choc se produit avant cette dernière dose. Si la défervescence a lieu dans les trois jours qui

suivent l'injection on cesse le traitement, sinon on fait une nouvelle injection égale à la dernière dose injectée.

Ce phénomène de choc est une rude épreuve dont un organisme non taré sort indemne et guéri.

Mais il est évident qu'une déficience grave pourrait avoir des conséquences néfastes.

Il faudra donc vérifier par une auscultation minutieuse l'intégrité fondamentale du cœur et des poumons.

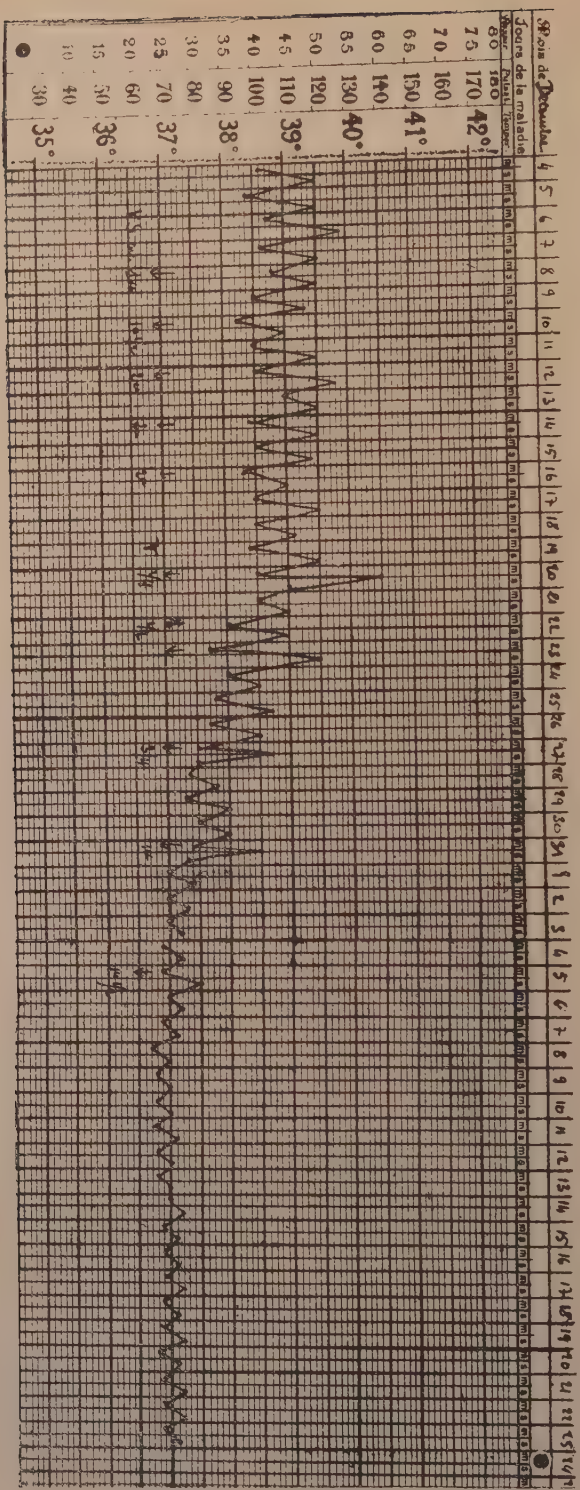
Il faut que le foie et les reins répondent aux besoins de cet organisme suractivé par leur fonction antitoxique et d'élimination. Donc analyser les urines (pas de sucre, et à plus forte raison de composés cétoniques, pas d'éléments biliaires, pas d'albumine).



OBSERVATIONS

M. Paul S...

Courbe n° 1



OBSERVATION N° 1 (Décembre 1926)

(Docteur BENOIT, Marseille)

Paul S... 42 ans, courtier en céréales, Montolivet, Marseille.

Quand je vois ce malade, il est alité depuis quatre mois environ avec des alternatives de mieux qui lui ont permis de rares sorties. Il se plaint de douleurs disséminées dans diverses articulations, principalement dans la scapulo-humérale gauche. Fièvre oscillant entre 38°6 le matin et 39°9 le soir. Deux paroxysmes l'ont fait monter jusqu'à 40°3 et 40°4. Amaigrissement impressionnant. Le malade qui pesait 142 kilogs lors de sa première manifestation fébrile, pèse actuellement 91 kilogs, soit une dénivellation de 51 kilogs en 130 jours environ.

M. S... a eu ressource à de multiples médications. Je cite au hasard, quinine en cachets et en injections, analgésine, aspirine, pyramidon, cryogénine. On a injecté de l'arsenic intraveineux et sous-cutané, du Quinby, du cyanure, malgré deux B.-G.-W. et un benjoin colloïdal négatifs.

Je fais faire un séro-diagnostic de Wright qui se révèle positif au 1/5000°.

Le Dr Pringault me confectionne aussitôt douze ampoules de vaccin polyvalent à base d'Abortus de Bang et de Melitocoque.

Comme ce malade a gardé d'une poussée antérieure de rhumatisme, un cœur nettement déficient, orné d'un souffle envahissant et d'une arythmie déconcertante, j'hésite à pratiquer chez lui la médication intraveineuse et j'injecte le vaccin par la voie sous-cutanée à raison d'une injection tous les deux jours.

Peu de réaction générale et aucune modification dans l'état du patient, la fièvre continue à suivre sa courbe habituelle et à la cinquième piqûre, aucun résultat n'est atteint.

Je me résouds alors à tenter les injections intraveineuses. Inutile de dire que dès la séro-réaction, j'ai conseillé au malade de s'alimenter régulièrement, ce qu'il fait volontiers.

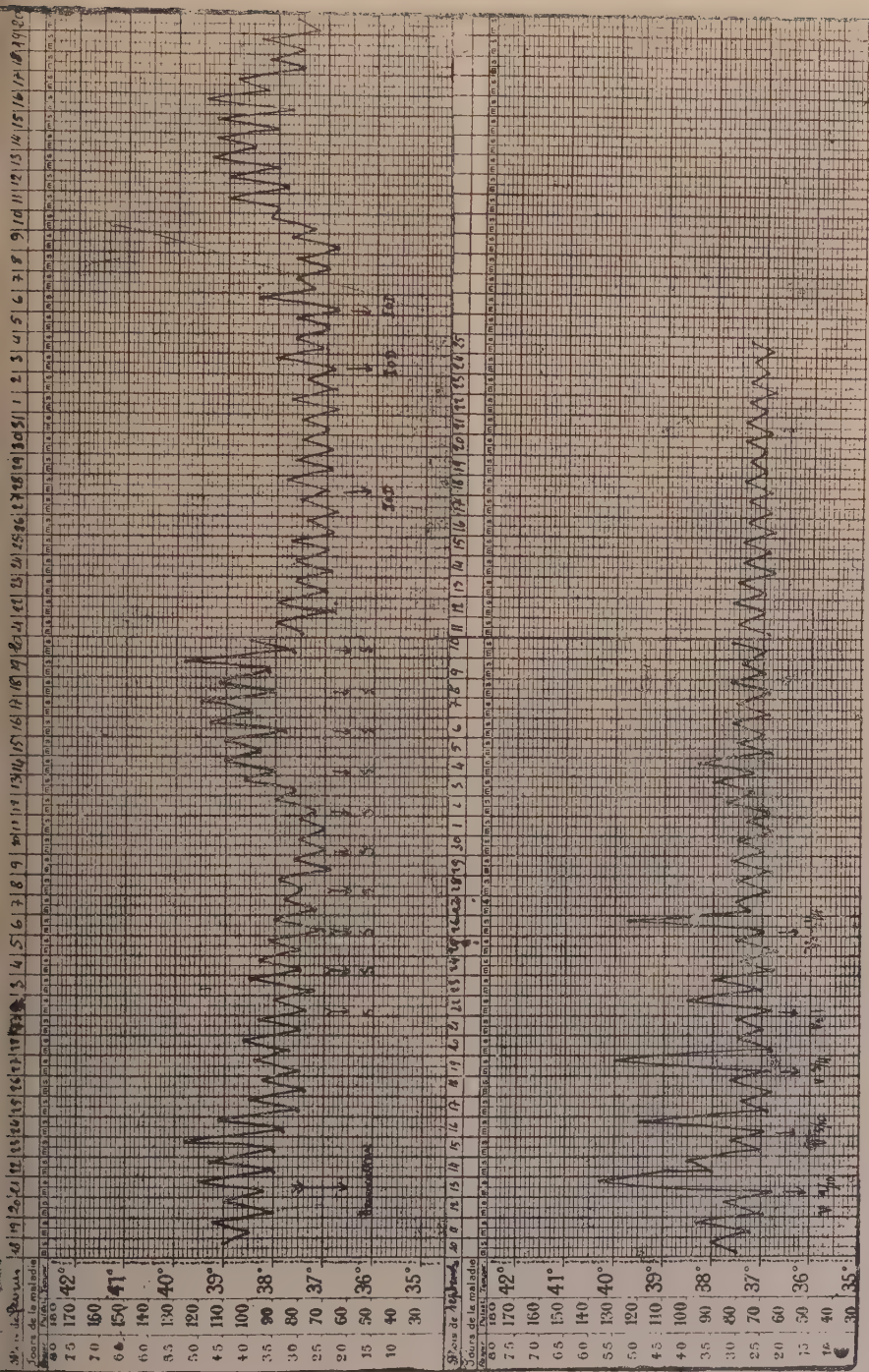
Je pratique une première injection intraveineuse de 1/4 de cc. Réaction rapide et intense. Frissons, tremblements, un peu de délire, poussée thermique ($40^{\circ}5$). Trois jours après, deuxième injection de 1/2 cc. Mêmes phénomènes généraux mais sans poussée thermique. Trois jours plus tard, troisième injection. La réaction est moins vive, bien que j'ai injecté cette fois 3/4 de cc., la fièvre ne dépasse pas $38^{\circ}7$. Après la quatrième injection, la température tombe à la normale et, à la cinquième tout est rentré dans l'ordre.

J'ai revu ce malade depuis quatre ans. Il se porte aussi bien que le permet l'état de son cœur.

OBSERVATION N° 2 (Février 1927)

(Docteur PARET, Saint-Antoine, Marseille)

Le 18 février, nous sommes appelé auprès de M. B. A... Depuis huit jours: température oscillant entre 38° le matin et 39° - $39^{\circ}5$ le soir. A l'auscultation nous ne constatons rien d'anormal au point de vue respiratoire et cardiaque. Quel-



Jours de la maladie	Température (°C)	Température (°F)
1	14	57
2	13	55
3	12	54
4	11	52
5	10	50
6	11	52
7	12	54
8	13	55
9	14	57
10	15	59
11	14	57
12	13	55
13	12	54
14	11	52
15	10	50
16	11	52
17	12	54
18	13	55
19	14	57
20	15	59
21	14	57
22	13	55
23	12	54
24	11	52
25	10	50
26	11	52
27	12	54
28	13	55
29	14	57
30	15	59

ques troubles dans le fonctionnement gastro-intestinal nous font demander une hémoculture. La réponse de cet examen est positive pour le Br. mélitensis.

Le malade est mis à un régime reconstituant et nous instituons un traitement par injections intraveineuses de Septicemine. Ce traitement se montre inopérant. Du 11 mars au 21, nous assistons à une véritable ondulation avec maximum à 39°8. Une période d'apyrexie relative d'assez longue durée lui succède. Pendant cette période nous pratiquons sans résultat, trois injections de vaccin I. O. D. (1/2 cc., 1 cc., 1 1/2 cc.). Le 8 avril commence une nouvelle ondulation qui se termine le 20 du mois.

Comme les périodes fébriles sont de courte durée (dix jours) le malade cesse toute médication.

Nous le revoyons le 10 septembre. Il est déprimé, se plaint de douleurs articulaires, il a des sueurs abondantes, sa température s'est élevée et oscille autour de 38°-38°5.

Monsieur Vignoli nous signale les essais entrepris à l'aide d'un vaccin intraveineux. Le 13 septembre, nous pratiquons une première injection de 2/10 de cc. Deux heures après, réaction intense avec frissons, agitation, température s'élevant brusquement à 40°3. Ces phénomènes cessent rapidement; le soir 38°, le lendemain soir 37°.

Nous pratiquons encore quatre injections en augmentant chaque fois la dose de 1/4 de cc. Chaque injection est suivie d'une réaction thermique mais pas de phénomènes généraux. Après la dernière injection, la température tombe et se maintient entre 36°8 et 37°5, sauf une poussée de trois jours aux environs de 38°.

Enfin, le 13 octobre, la température redevient absolument normale et nous considérons que la guérison est obtenue.

Monsieur B. A. que nous avons eu l'occasion de revoir

maintes fois à repris ses occupations, son état général est parfait.

(Mai 1932).

OBSERVATION N° 3 (Janvier 1927)

(Docteur BENOIT, Marseille)

Docteur C... B... (Alpes-Maritimes), 38 ans.

Est atteint de fièvre ondulante depuis sept mois.

Les poussées fébriles durent en moyenne quatorze jours et atteignent au maximum 39°5. Les rémissions assez longues, varient de douze jours à trois semaines environ. Le malade a noté très soigneusement son observation ; les symptômes sont classiques, le sérodiagnostic de Wright est positif à 1/3000.

Toutes les médications ont été essayées y compris des injections intraveineuses de vaccin antimélitococcique. Seules ces dernières ont paru apporter une amélioration qui n'a d'ailleurs été que passagère car, après une rémission d'environ cinq semaines, la fièvre a reparu.

Je rencontre par hasard ce confrère, à Nice, chez des amis communs et c'est incidemment qu'il me parle de son mal. Je lui offre de lui envoyer des ampoules de vaccin polyvalent à base d'Abortus, ce qu'il accepte.

Dès son retour à Marseille, je lui expédie dix-huit ampoules à un milliard de germes par cc., en lui recommandant de suivre la graduation ordinaire et de pratiquer les injections au rythme de 1/4, 1/2, 3/4, 1 1/4, 1 1/2 cc.

Cette médication a été scrupuleusement suivie et dès la quatrième piqûre (1 cc.) la température était redescendue à la normale qu'elle n'a jamais plus quittée. Le nombre

total des injections a été de six. Les réactions se sont montrées assez violentes au début: vertiges, tremblements, nausées, etc., mais ont disparu après la troisième.

J'ai revu ce confrère six mois plus tard. Il était complètement guéri, avait repris du poids et satisfaisait aux exigences d'une clientèle nombreuse et pénible sans le moindre inconvénient.

OBSERVATION N° 4 (1928)

(Due au Docteur DOUX, Marseille)

Le malade D..., originaire des Basses-Alpes, est arrivé de son pays natal depuis un mois et demi, lorsque nous sommes appelé pour lui donner nos soins.

Agé de 28 ans, de bonne constitution et de santé habituellement parfaite; il a six frères et sœurs vivants. Son père et sa mère sont en parfaite santé. En 1927, un de ses frères fait une fièvre ondulante qui dure six mois et depuis il ne parvient pas à retrouver son état de santé normal.

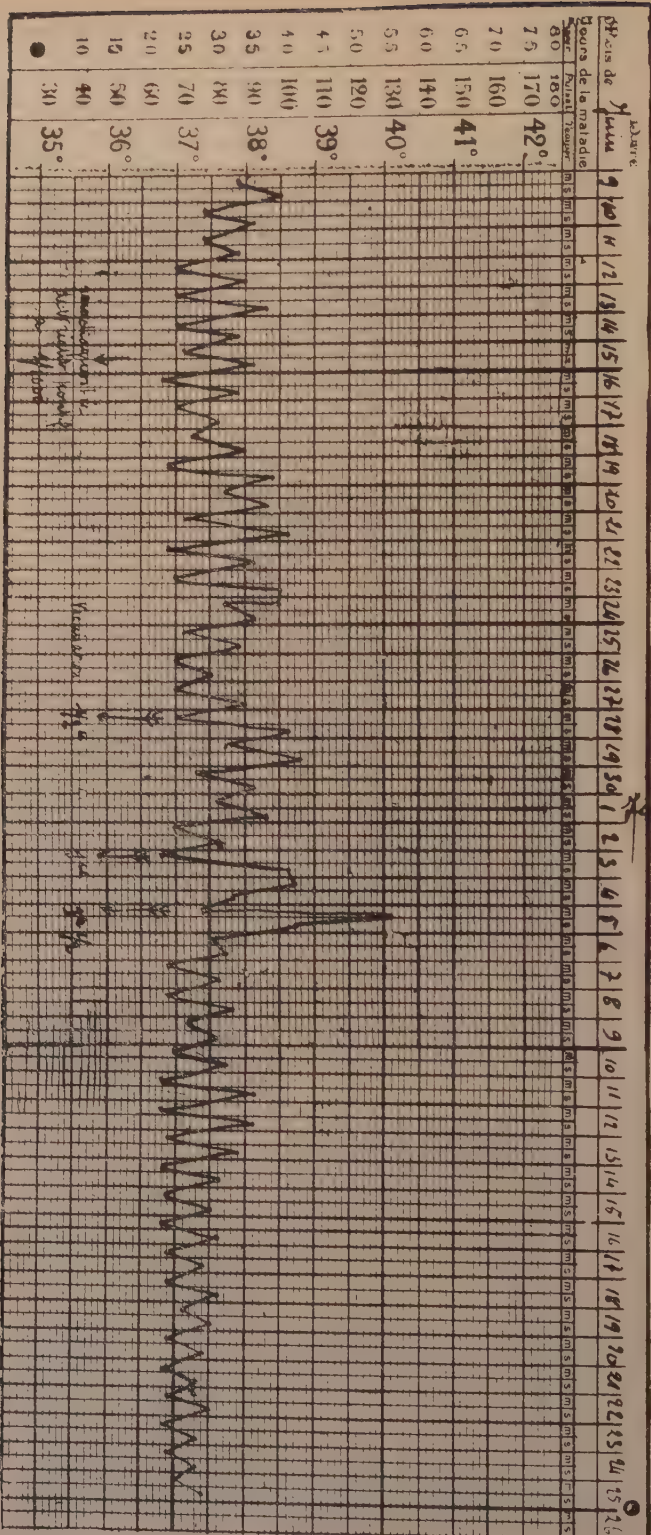
Lorsque nous le voyons D... est amaigri, asthénique. La nuit il transpire abondamment. Sa température, régulièrement prise par des gens ayant déjà eu une longue maladie à soigner, varie entre 37° le matin et 38°5 le soir. Le cœur est bon. L'auscultation négative.

Etant donné l'antécédent fraternel, nous demandons à M. Vignoli de pratiquer un séro-diagnostic T.A.B. et Wright. Cet examen pratiqué le 15 juin se montre positif pour le Melito à 1/1000.

Nous ordonnons un régime alimentaire normal, des injections de septicémine et de la coramine. Nous assistons

M. D...

Courbe n° 4



du 15 juin au 27 juin, à une ondulation caractéristique sans hyperthermie exagérée.

La médication se montre inactive mais l'état général s'est amélioré.

M. Vignoli nous propose d'essayer un vaccin intraveineux et nous signale qu'il faut nous attendre à une réaction parfois violente du malade. Nous en avertissons la famille et le 30 juin au matin, le malade étant à jeun, nous faisons une première injection de 1/2 cc. Nous restons une heure auprès du malade sans constater de phénomènes réactionnels. Nous recommandons de laisser le malade à jeun jusqu'à midi et de surveiller la température. Le soir, température 38°6; le lendemain 37°8 le matin, 38°8 le soir.

Pas d'amélioration. Le 3 juillet, au matin, nouvelle injection de 1 cc. Rien d'anormal si ce n'est une légère réaction fébrile analogue à la précédente: le soir 38°6, le lendemain 38°7 le matin et 37°8 le soir.

Le 5 juillet au matin, température 37°4. Nous décidons de pratiquer immédiatement une troisième injection de 1 cc. 1/2.

Deux heures après: frissons, tremblements, température 40°1. Agitation. Peu à peu tous ces phénomènes cessent et à cinq heures, la température est tombée à 38°7.

Les quatre jours suivants, la température varie entre 37° le matin et 37°7 le soir. Les 11, 12 et 13 juillet, nous pensons à une rechute; en effet, la température monte le soir à 38°2, mais le 14 juillet, tout rentre dans l'ordre (37° le matin et 37°3 le soir).

Nous conseillons à D... un séjour à la campagne. Il repart dans les Basses-Alpes. Les nouvelles reçues un mois après confirment la guérison.

Nous avons eu l'occasion de revoir ce malade en avril 1929, c'est-à-dire huit mois après. Il n'a plus jamais consta-

té d'élévation de température malgré un travail pénible aux champs.

OBSERVATION N° 5 (Mars 1928)
(Docteur BENOIT, Marseille)

Yvonne A... 32 ans, artiste lyrique a contracté la fièvre de Malte à Alexandrie, il y environ huit mois.

Les périodes apyrétiques sont assez longues: de quinze jours à cinq semaines, tandis que les poussées fébriles ne dépassent jamais quinze jours. La température oscille comme maxima entre 39°4 et 40°6.

A été traitée par différentes médications internes, et récemment par une série d'injections hypodermiques (12) de vaccin antimélitococcique. Aucun résultat.

La malade refusant de se laisser faire des intraveineuses, j'essaye le vaccin polyvalent sous-cutané. Réaction très légère, insignifiante. Faible abaissement de la température, mais pas d'amélioration réelle.

Voyant que les six premières piqûres n'agissent pas, la malade accepte enfin les intraveineuses.

La première amène une réaction assez intense, mais très supportable. Quelques vertiges, des nausées et deux vomissements, une sensation d'asthénie générale.

Les deux injections suivantes n'offrent presque pas de réaction. La quatrième par contre (1 cc. 1/4) s'accompagne de phénomènes sérieux allant presque à la syncope qui, du reste, cèdent facilement à la mise en position décisive et à quelques manœuvres de la révulsion banale.

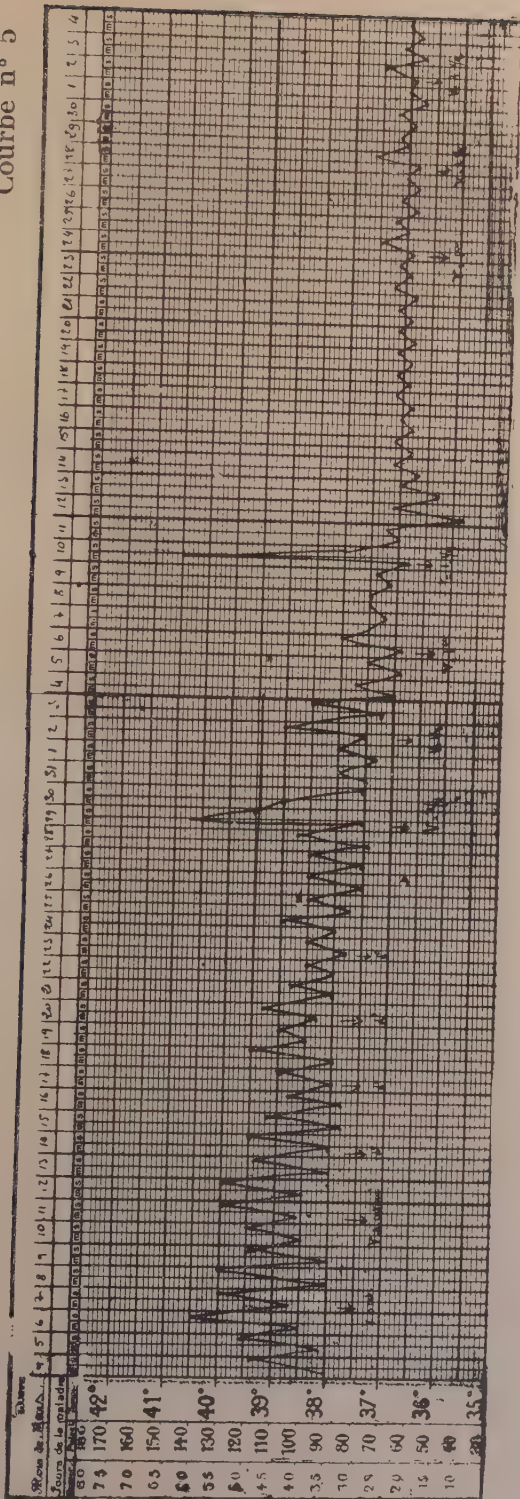
A partir de ce jour la température tombe brusquement à la normale et passe même à l'hypothermie (35°8-36°3).

Je termine la série de six par acquit de conscience sans presque aucune réaction.

Guérison complète, maintenue.

Mlle Yvonne A...

Courbe n° 5



OBSERVATION N° 6 (mai 1929)

(Docteur BENOIT, Marseille)

Charles de R... Missionnaire en Extrême-Orient, 47 ans; en France depuis deux mois.

Dès le surlendemain de son arrivée à Marseille, a été atteint de fièvre oscillante. Les accès durent en moyenne six jours et sont suivis de rémissions d'environ huit jours. La température n'est pas très élevée (maximum 39°6).

A signaler que ce malade ne boit jamais de lait, ne mange pas de chèvre et n'a jamais été directement ou indirectement en contact avec les animaux.

Séro de Wright positif au 1/500°.

J'institue immédiatement le traitement par le vaccin intra-veineux.

Réaction extrêmement violente à la première injection. Température: 40°4, frissons, nausées, vertiges, impossibilité de se maintenir debout.

La deuxième injection, pratiquée quatre jours plus tard donne les phénomènes identiques mais beaucoup moins accentués.

A la troisième injection il n'y a pour ainsi dire plus de réaction générale. Seule une légère période de prostration. La fièvre disparaît le lendemain et, après les deux autres injections (4 et 5), ne reparaît plus. On fait néanmoins la sixième pour plus de certitude.

Ce missionnaire est reparti six mois plus tard pour l'Extrême-Orient dans des conditions de santé parfaite.

Streis de Juin

Jours de la maladie

80 180

75 170 42°

70 160

65 150 41°

60 140

55 130 40°

50 120

45 110 39°

40 100

35 90 38°

30 80

25 70 37°

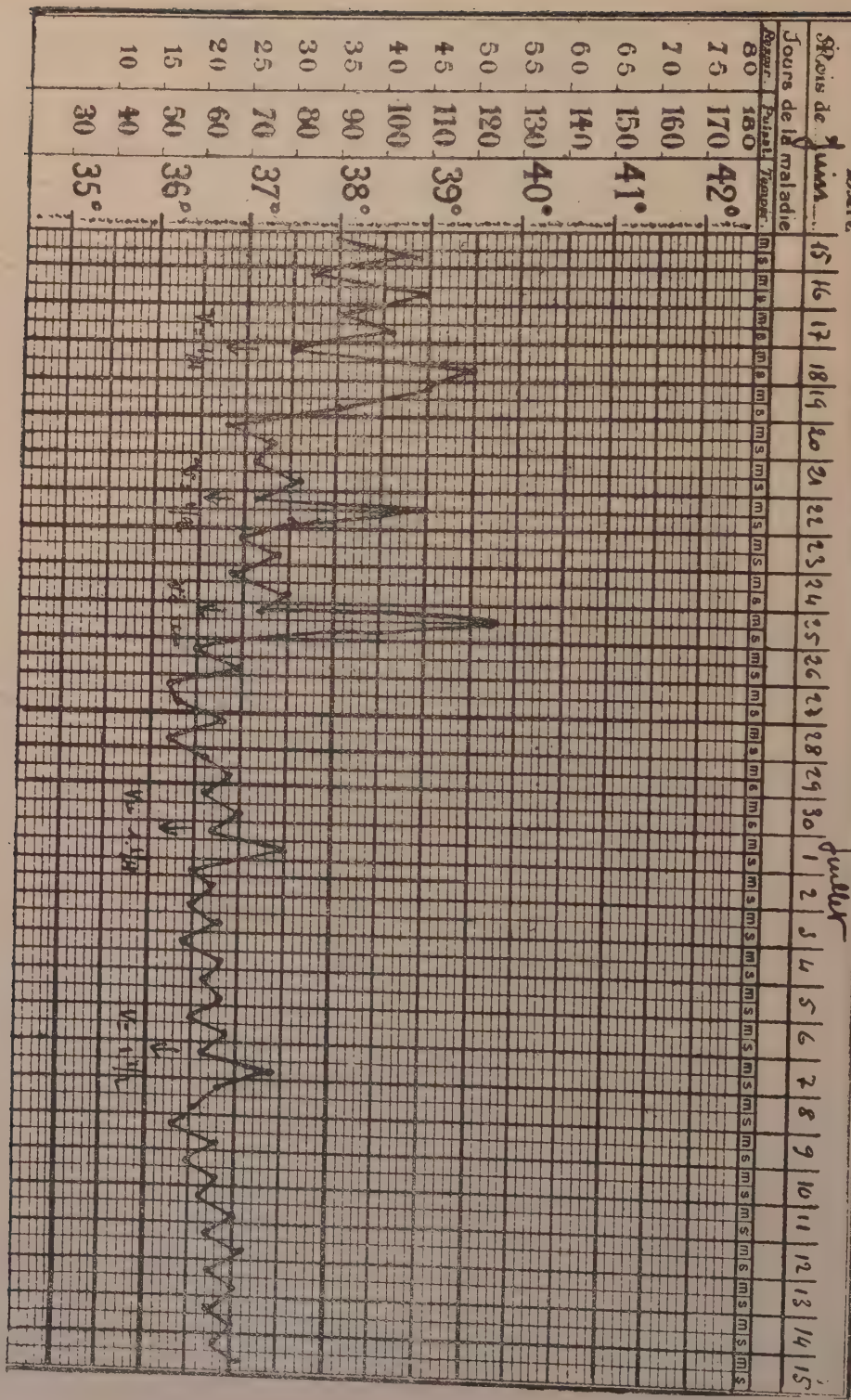
20 60

15 50 36°

10 40

30 35°

duller



OBSERVATION N° 7 (Juin)
(Docteur BENOIT, Marseille)

Georges C..., capitaine du long cours, 34 ans, habite Marseille. Voyage en Méditerranée et sur les côtes du Proche-Orient.

Est atteint depuis sept mois de fièvre de Malte. Tableau clinique classique, séro-diagnostic positif à 1/2000.

A essayé diverses médications sans résultats appréciables. A l'hôpital d'Alexandrie, a reçu cinq injections intramusculaires de vaccin antimélitococcique à la suite desquelles s'est produite une légère rémission mais les symptômes ont reparu trois semaines plus tard.

Traitement par le vaccin intraveineux. Dès la troisième injection disparition absolue de la fièvre avec chute de la température au-dessous de la normale. (Environ 36°3 le soir).

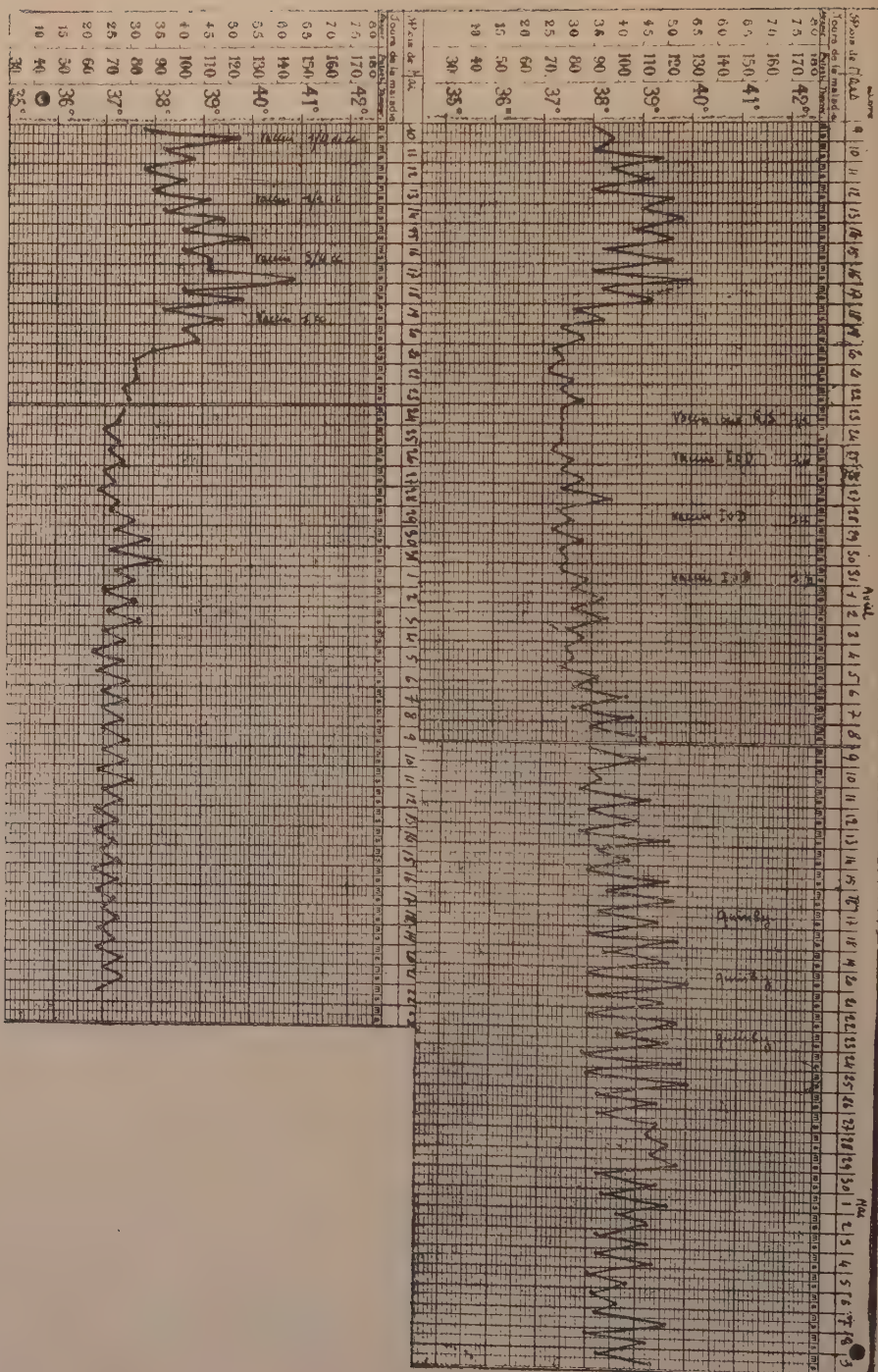
Je fais néanmoins deux injections de plus à cinq jours d'intervalle. Guérison complète qui se maintient deux ans après.

OBSERVATION N° 8 (mars 1931)

(Docteur DELEUIL, Salon-de-Provence)

M. J. V..., berger, 23 ans, entré à l'Hôpital de Salon pour une fièvre de Malte caractéristique à séro-positif. Nous le voyons au cours de la troisième ondulation. Le vaccin I O D a été pratiqué sans résultat. L'état général est bon. Trois injections de Quinby. Ne modifient nullement l'ondulation fébrile.

Nous pratiquons quatre injections intra-veineuses à dose progressivement croissantes de vaccin. Chaque injection



est suivie d'une réaction assez violente, frissons, température, survenant environ deux heures après l'injection et durant une heure. La température descend en lysis et il est à remarquer que la durée totale de l'ondulation est moins longue que les précédentes.

Le malade reste apyrétique pendant dix jours. Puis fait une nouvelle ondulation, mais de très courte durée huit jours et à maximum 38°2. Redevenu apyrétique il le reste définitivement et quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION N° 9 (*septembre* 1931)

(Docteur GLEIZE-RAMBAL, Marseille)

Mme X..., originaire d'Alger et y demeurant, vient en France pour se soigner. Se sentant malade depuis une date qu'elle ne peut préciser, elle se décide à prendre sa température au mois de septembre et elle constate en moyenne à partir de ce moment-là, une température élevée variant peu de 38°6 le matin à 38°9 le soir.

Je la vois pour la première fois au cabinet, début novembre, la fièvre n'avait pas cessé depuis. Ayant pu établir le diagnostic de fièvre ondulante, un séro-diagnostic de Wright effectué se montre, en effet, positif à 1/1000, nous instituons un traitement par un vaccin intra-veineux.

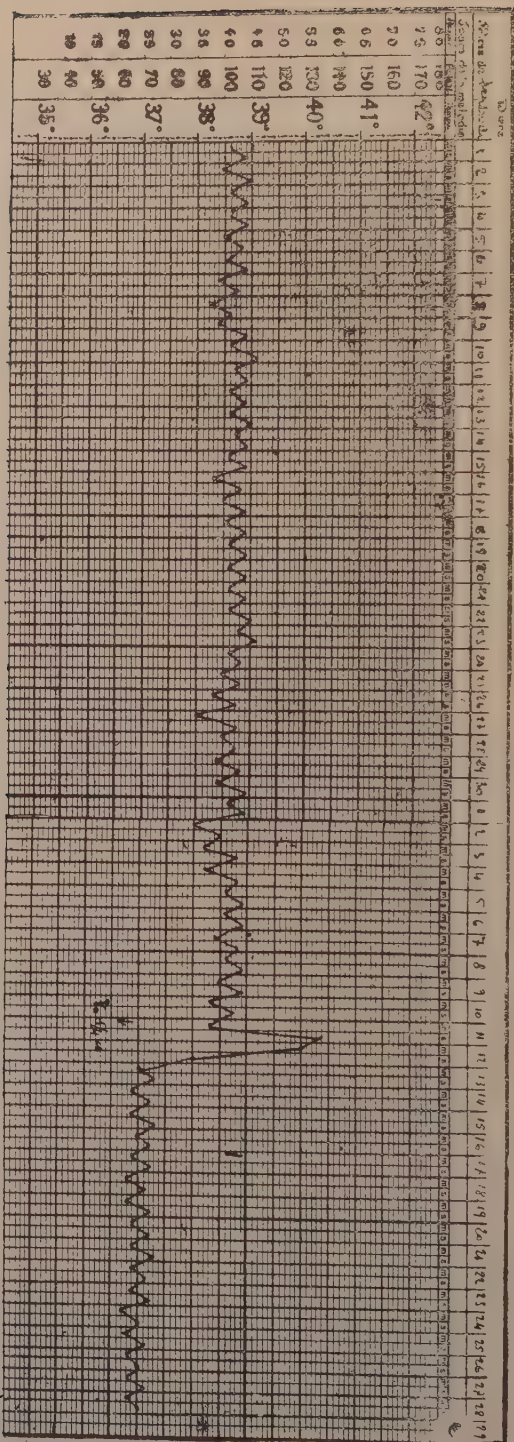
Je fais une piqûre de 1/4 de cc. le 11 novembre. Elle avait 38°3 le matin avant la piqûre. Température: 40°4 le soir, réaction générale extrêmement violente.

Jeudi matin, 40°. Le soir 38°. Vendredi matin 37°, le soir 37°3. Depuis plus jamais de température.

Il s'agit donc d'un résultat extrêmement brillant que je suis heureux de communiquer.

Mme X...

Courbe n° 9



OBSERVATION N° 10 (septembre 1932)

Docteur VIGNOLI (Salon-de-Provence)

M. L..., âgé de 68 ans, est malade depuis huit mois quand nous décidons de pratiquer le traitement par le vaccin polyvalent intra-veineux.

Depuis huit mois les ondulations se sont succédé, sans que les traitements pratiqués (vaccin I O D) aient eu aucun résultat.

Quand nous voyons ce sujet il a depuis plus d'un mois une température de 37°, 37°2 le matin, 38° à 38°3 le soir.

Il est complètement découragé et de plus, une arthrite mélitococcique de l'articulation scapulo-humérale gauche le fait actuellement souffrir au point que le bras gauche ne peut être utilisé pour l'injection intra-veineuse.

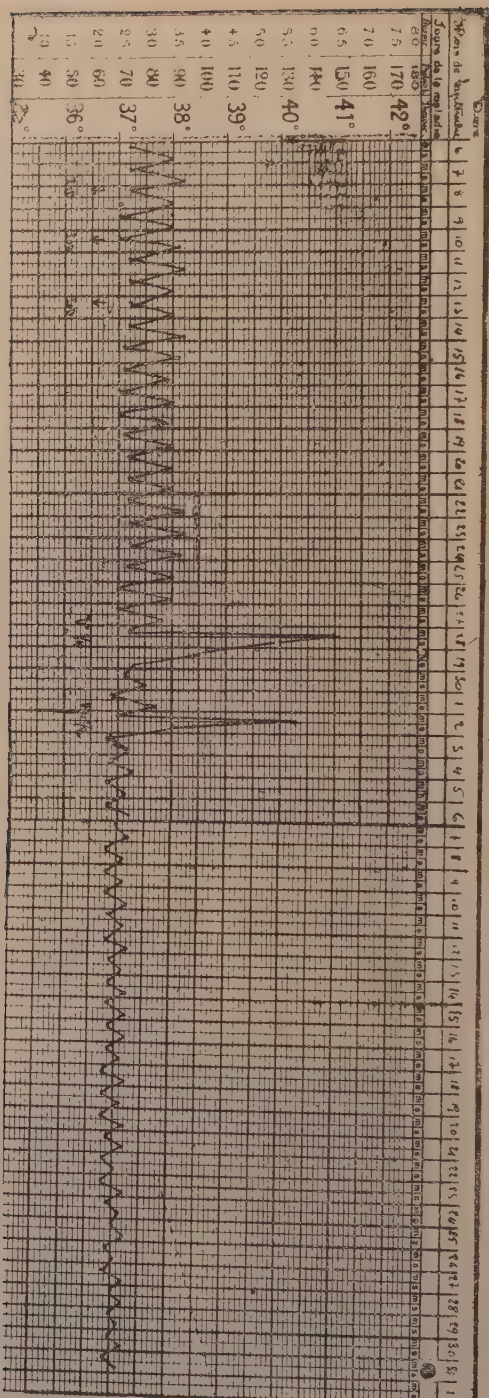
Dans la journée, réaction mais moins violente que la première fois.

Le lendemain température 36°8-37°2. On cesse tout traitement. Ce malade est revu par nous un mois après. Il vaque à ses occupations. La température n'est plus remontée et les douleurs articulaires ont complètement disparu. Il persiste seulement une certaine raideur dans les mouvements d'élévation du bras.

Cette observation doit son intérêt à l'action du b. a. sur les complications articulaires de la fièvre de Malte.

[illegible]

Courbe n° 10



OBSERVATION N° 11 (septembre 1931)

(Due au Docteur ASSADA 1932)

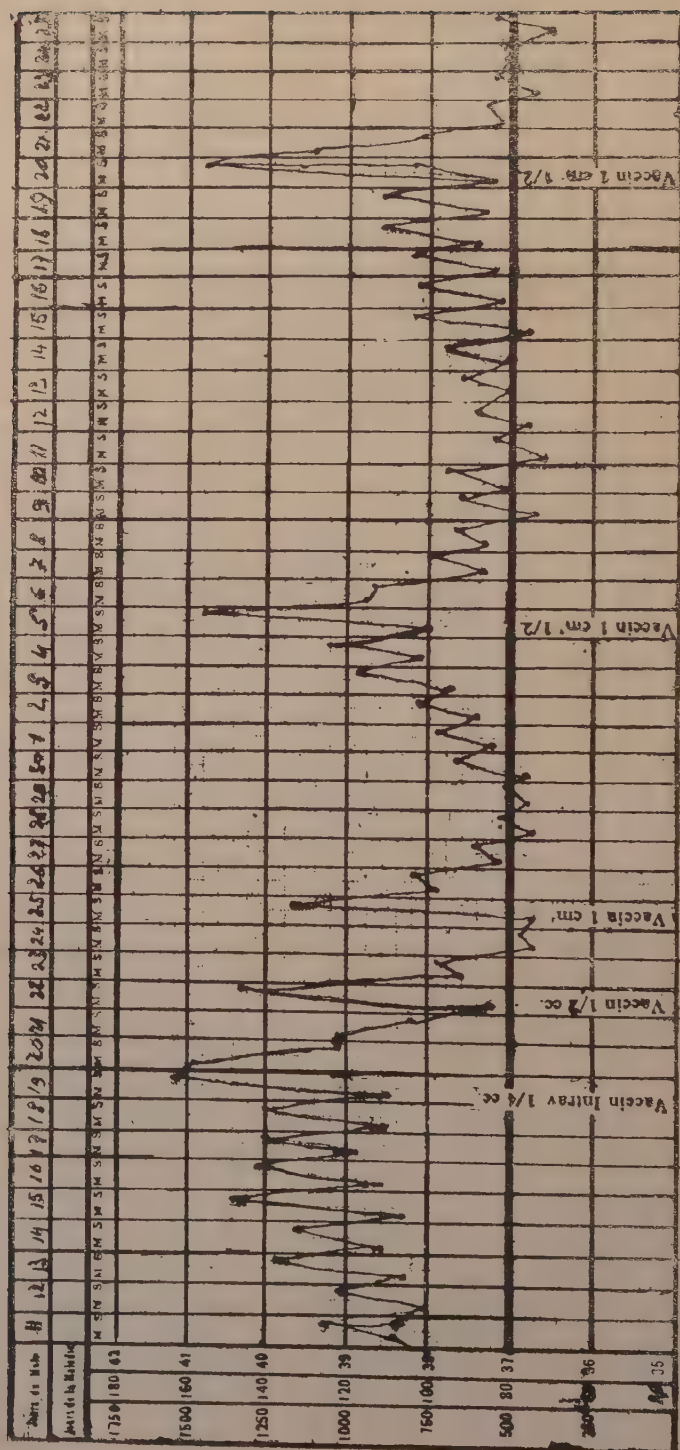
M. X..., 43 ans, employé à la Compagnie de Gaz.

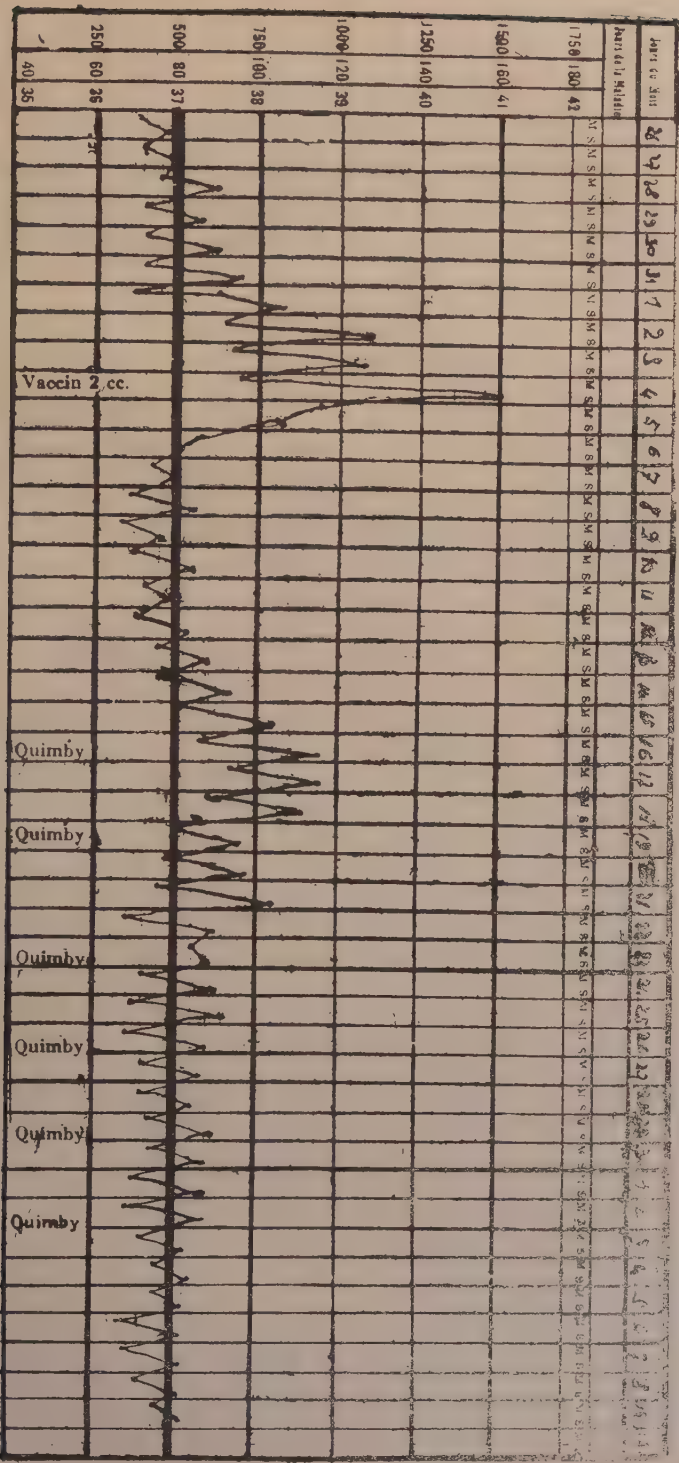
Typhoïde à l'âge de vingt ans, marié et sans enfants. Depuis trois semaines environ le malade se plaignait de céphalées vagues, de sensation de lassitude, de courbature généralisée et d'anorexie, il accuse également des sudations nocturnes importantes. Tout en continuant son travail il prend sa température irrégulièrement et trouve une température oscillant entre 38° et 39°5.

Appelé le 11 septembre 1931, je trouve un malade pâle avec une langue très chargée, une légère hypertrophie de la rate, un intestin gargouillant dans la fosse iliaque droite et une température aux environs de 38° le matin et de 39° le soir. Le malade transpire abondamment. Il accuse des alternatives de constipation et de débâcle diarrhéique. Un séro-diagnostic pratiqué le 14 septembre 1931, révèle un séro. de Wright fortement positif à 1/300. Nous essayons quelques injections d'un vaccin antimélitococcique sous-cutané qui n'amène aucun changement à la courbe thermique.

M. Vignoli nous ayant conseillé un vaccin antimélitococcique intra-veineux, le malade ayant une tension artérielle normale et ne présentant pas d'albuminurie, nous injectons le 19 septembre à jeun 1/4 de cc. Le malade est pris une heure après, de frissons solennels qui font trembler le lit, de transpiration abondante et la température monte progressivement en quelques heures à 41°2. Le malade passe une nuit très agitée. Le lendemain il a encore 40°9, il accuse une sensation de courbature généralisée. Nous assistons en 48 heures à une chute brusque de température jusqu'à 37°2. Le 22 septembre, nouvelle injec-

Courbe n° 11





tion d'un 1/2 cc. Même répétition de phénomène réactionnel. La température ne monte cette fois qu'à 40°3. Le surlendemain le malade reste 24 heures à 36°8, troisième injection le 25 septembre de 1 cc. La température ne monte cette fois qu'à 39°7, défervescence progressive en 3 jours à 37°. Le 30 septembre il recommence une période de température oscillante et ascendante. Le 5 octobre, quatrième injection de 1 cc. 1/2. La température monte à 40°8, chute brusque le lendemain, la température se maintient entre 37° et 38° jusqu'au 11 octobre. Du 11 au 19, nouvelle oscillation ascendante. Le 20, cinquième injection du vaccin. Réaction, température 40°8. Défervescence, apyrexie jusqu'au 30 octobre. Nouvelle oscillation. Le 4 novembre, sixième injection de vaccin de 2 cc. Réaction à 41°, apyrexie jusqu'au 13 novembre. Nouvelle oscillation. Nous décidons de faire quelques injections de Quinby. Nous pratiquons deux injections par semaine et le 3 décembre après 6 injections, le malade restera définitivement apyrétique. Au cours de toute l'évolution de la maladie, le malade a souffert de douleurs articulaires multiples. Poignets, coudes, épaules, genoux, rachis, cervicale, articulation sterno-claviculaire. En résumé, fièvre de Malte ayant évolué pendant 4 mois chez un adulte. Durant les trois mois où nous l'avons suivi, nous avons assisté à cinq ondulations de la courbe fébrile, ondulations plus élevées au début, décroissant progressivement jusqu'à la fin. Si nous faisons abstraction des clochers fébriles, déterminés par les injections de vaccin, nous constatons que dans son ensemble, la courbe ondulante de la fièvre, n'est pas modifiée dans son allure générale et que si l'on pouvait additionner les degrés de température, la somme obtenue serait constante, pour une même oscillation. La réaction du vaccin, avec son clocher très élevé, semble enlever pour deux ou trois jours au malade son pouvoir de réaction thermique.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS.

Nous n'envisagerons pas la discussion particulière de chaque observation. Nous ne pourrions y faire que des constatations de réactions diverses et particulières à chaque malade.

Mais l'étude d'ensemble au contraire est intéressante et permet d'établir les points suivants:

1° Dix expérimentations sur onze se montrent absolument favorables, et les résultats obtenus par cette thérapeutique sont une preuve de son efficacité. La onzième observation sera discutée à part. Mais en admettant même le principe d'un échec, on peut cependant conclure que par cette thérapeutique nous obtenons environ 90 % de succès.

Une mention spéciale doit être faite au sujet de l'observation n° 10. Le traitement a été appliqué à un homme de 68 ans qui, ayant allègrement supporté un choc pourtant sérieux, se trouve non seulement guéri de la fièvre ondulante, mais encore d'une arthrite mélitococcique venant compliquer son état.

2° Un fait qui ressort encore de cette vue d'ensemble, c'est l'acuité de la sensibilisation des organismes infectés. Neuf cas (obs. n° 1-2-3-5-6-7-9-10-11) sur onze font leur réaction de choc maximum pour $\frac{1}{4}$ de cc. de vaccin;

un cas (ob. n° 8) nécessite $3/4$ de cc.; le moins sensible est cependant déchaîné par 1 cc. $1/2$ (Obs. n° 4).

Cette constatation peut également s'interpréter par l'infime quantité de protéine homologue nécessaire et suffisante pour déclencher la réaction de choc. Cette dose varie de $2/10$ de milligramme à $15/10$ de milligramme comme maximum.

3° L'accoutumance de l'organisme à l'antigène homologue ressort également avec netteté dans ces observations. L'observation n° 6, en particulier nous montre un sujet qui réagit violemment à une première injection de $1/4$ de cc. et supporte sans en être nullement incommodé une dose de 1 cc. $1/2$, c'est-à-dire six fois plus forte, quinze jours après.

4° Nous pouvons grouper les résultats obtenus en trois catégories. Dans certains cas (obs. n° 2-4-8) nous constatons après la défervescence une période d'apyrexie et parfois même d'hypothermie. Puis après un laps de temps qui varie de cinq à dix jours, nous assistons à une nouvelle poussée thermique peu prononcée ($T = 38.2$ max.) et de peu de durée (trois à huit jours).

Nous ne pensons pas porter un jugement téméraire en disant que nous supposons que cette réaction secondaire paraît correspondre à la phase de l'élaboration des anticorps spécifiques.

Les observations (obs. n° 1-3-5-6) dans lesquelles nous voyons l'infection céder lentement aux injections de vaccin ne nous permettent pas de constater de réactions thermiques secondaires. Les courbes analogues à la majorité de celles résultant du traitement par autovaccination, semblent indiquer que la formation des anticorps s'effectue pendant le traitement et se trouve masquée.

A l'encontre de cette théorie, nous avons deux observations (obs. n° 9 et 10) que nous pouvons qualifier de guérisons surprenantes. Nous assistons à une défervescence brutale instantanée pourrait-on dire après laquelle s'installe une apyrexie définitive.

L'explication de ce succès et de cette apyrexie, nous pensons pouvoir la donner en admettant que nous nous sommes trouvé en présence d'infections anciennes datant toutes deux de plus de six mois et pour lesquelles l'organisme avait déjà élaboré un certain degré d'immunité et d'autre part était en état d'allergie intense. Il a suffi d'un nouvel apport d'antigène spécifique et d'un choc pour faire élaborer par ses organismes fatigués et contre des germes vieillis ayant perdu leur propriété pathogène initiale, la petite quantité de substance immunisante nécessaire pour ramener et fixer la température à la normale. D'autre part, ces organismes saturés d'anticorps et affaiblis par la longue maladie et le choc sont devenus incapables de réagir contre les antigènes du vaccin.

DISCUSSION DE L'OBSERVATION N° II

Cette observation n° II qui à première vue semble constituer l'écueil de notre traitement, est discutable:

A lire l'observation, nous constatons que cette infection, datant à peine d'un mois au moment de la vaccination, paraît être des plus sérieuses: haute température, transpiration abondante, douleurs articulaires multiples, céphalées, lassitude. Il s'agit vraisemblablement d'un germe très virulent.

Le traitement lui-même est mal adapté. L'état d'allergie indispensable à la réussite existe, puisque la première injection de 1/4 de cc., amène une violente réaction suivie de défervescence brusque.

L'allergie a été définie: un mélange de sensibilisation et d'immunité. Il faut dans un traitement se servir de la sensibilisation pour parfaire l'immunité. Pour cela ne pas déséquilibrer la bonne marche de la réaction de choc, par un choc brutal encore et trop rapproché. Sinon la sensibilisation augmente aux dépens de l'immunité.

Dans cette observation ne semble-t-il pas, par comparaison avec les courbes thermiques des autres observations que la défervescence est profondément troublée par la deuxième et la troisième injection de vaccin.

Cependant si la vaccination n'amène pas ici la guérison rapide à laquelle nous étions en droit de nous attendre, la marche de la maladie paraît être heureusement influencée. Après les premières injections nous constatons que: la moyenne thermique est notablement abaissée, les oscillations ont moins d'amplitude, les périodes d'apyrexie augmentent de durée.

La guérison définitive est-elle due au Quinby? Nous ne voulons pas nier l'action certainement bienfaisante de ce médicament. Mais qu'il nous soit permis de dire que au moment où cette médication est instituée la maladie a vieilli. Le germe a vieilli aussi. Certainement les modifications biologiques du milieu, dues aux phénomènes de choc répétés ont favorisé cette évolution vers une forme vieillie, moins pathogène moins résistante.

L'examen des résultats obtenus par notre vaccination mixte et de ceux rapportés par MM. Cambessedès et Garnier (28), Montel (108-109), Lagarde (84) obtenus à l'aide de l'injection d'endoprotéine d'abortus solubilisée sont en

tous points comparables, tant par l'efficacité sur la fièvre ondulante proprement dite que sur certaines complications de cette maladie.

Le mode d'action même d'endoprotéine d'Abortus varie et nous retrouvons dans leurs observations les trois processus de guérison que nous avons signalés à propos de nos observations.

MM. Cambessedès et Garnier expliquent ainsi le succès de leur méthode :

Si dans tous les cas que nous avons étudiés, nous sommes parvenus à déclencher régulièrement une forte réaction générale qui entraîna la guérison, ce n'est pas là l'effet d'un heureux hasard, mais une question de dose d'antigène.

Ils concluent que l'action de leur vaccin est due à une dose relativement considérable d'endoprotéine (deux centigrammes, correspondant à cinq cents milliards de germes par cc.)

Tout en étant rattaché à leur idée, les doses massives ne nous paraissent pas indispensables et les observations que nous venons de voir le montrent. Ce qui doit être recherché c'est non le choc protéino-thérapique, mais le choc spécifique uniquement dû au sujet et pour lequel la quantité d'antigène homologue doit être tout juste égale à la dose déchaînante (c'est le malade qui fait le choc, c'est l'antigène qui le détermine).

Il est vrai que la solution d'endoprotéine de MM. Cambessedès et Garnier est généralement injectée par voie intra-musculaire.

Il semble d'ailleurs logique de penser que la réaction qui prend naissance systématiquement par les injections intramusculaires d'endoprotéine provient de la diffusion très rapide de cette solution et, partant de là, la pénétration fa-

cile dans le torrent circulatoire, ici seul qualifié pour donner les phénomènes colloïdaux-clasiques, d'une très petite partie de la dose injectée.

De même si dans certains cas de vaccination par émulsion microbienne, nous voyons un choc se produire, nous sommes en droit de conclure à une pénétration dans le milieu sanguin. Pénétration sans doute de toxines ou de lysats bactériens. La pratique de préparation de stocks vaccin montre que ceux-ci sont parfois insuffisamment débarrassés de ces produits de déchets. C'est en quelque sorte l'excès de perfectionnement dans les méthodes de préparation des vaccins (lavage des corps microbiens, élimination des toxines et des substances de déchet) qui fait une partie de leur insuccès.

Le résultat de Lemierre, Marchal et Jaubert, rapporté plus haut peut également être attribué d'un côté à un état d'hypersensibilité considérable du sujet pour lequel la dose déchainante utile était infime et la diffusion rapide, étendue, de la mélitine prouve qu'une infime partie a pu et a dû être résorbée par les capillaires sanguins distendus.

Si ce choc salutaire ne se produit pas, il nous faut attendre la réaction spécifique de l'organisme vis-à-vis du germe homologue atténué et nous voyons alors apparaître lentement les véritables phénomènes de l'immunisation active.

En conclusion: il faut admettre dans l'action des remèdes biologiques deux processus:

L'un basé sur la formation d'anticorps spécifiques qui prennent naissance peu à peu dans un certain laps de temps nécessaire et qui vont lutter contre l'agent infectant et ses toxines.

L'autre remède de choc, apportant un déséquilibre humoral intense, amenant la floculation brutale des toxines et la paralysie des germes qui se traduit après la réaction intense et classique par une apyrexie presque instantanée, une guérison qui tient du prodige.

La conclusion générale qui nous semble pouvoir être retirée de ce travail et de nos recherches est la suivante:

1° La fièvre ondulante, maladie nettement caractérisée, a pour agent plusieurs types d'un même genre *Brucella*.

2° Ces différents types de *Brucellas* peuvent: expérimentalement être transformés, perdre peu à peu leurs caractères typiques et en particulier leur pouvoir pathogène et tendre vers des formes atypiques peu pathogènes.

Cette constatation de laboratoire ne pourrait-elle pas avoir lieu aussi dans le mécanisme naturel et l'évolution de la maladie, et ne serait-ce pas là une des causes du succès ou de l'insuccès d'un traitement?

3° Ces *brucellas* possèdent:

a) Une propriété générale: C'est l'état d'allergie considérable qu'elles imposent au sujet atteint.

b) Une propriété générale encore: C'est la valeur antigénique de groupe commune à tous les types.

e) Une propriété particulière: C'est la valeur antigénique propre à chaque type.

Le traitement devra donc utiliser avant tout cet état d'allergie pour obtenir le déchainement du choc colloïdoclasique, flocculent pour la toxine et au moins paralysant pour le germe infectieux, à l'aide de la plus petite dose déchainante.

Ensuite les réactions humorales antigéniques de groupe et de préférence de type purement spécifiques, afin de créer l'état d'immunité.

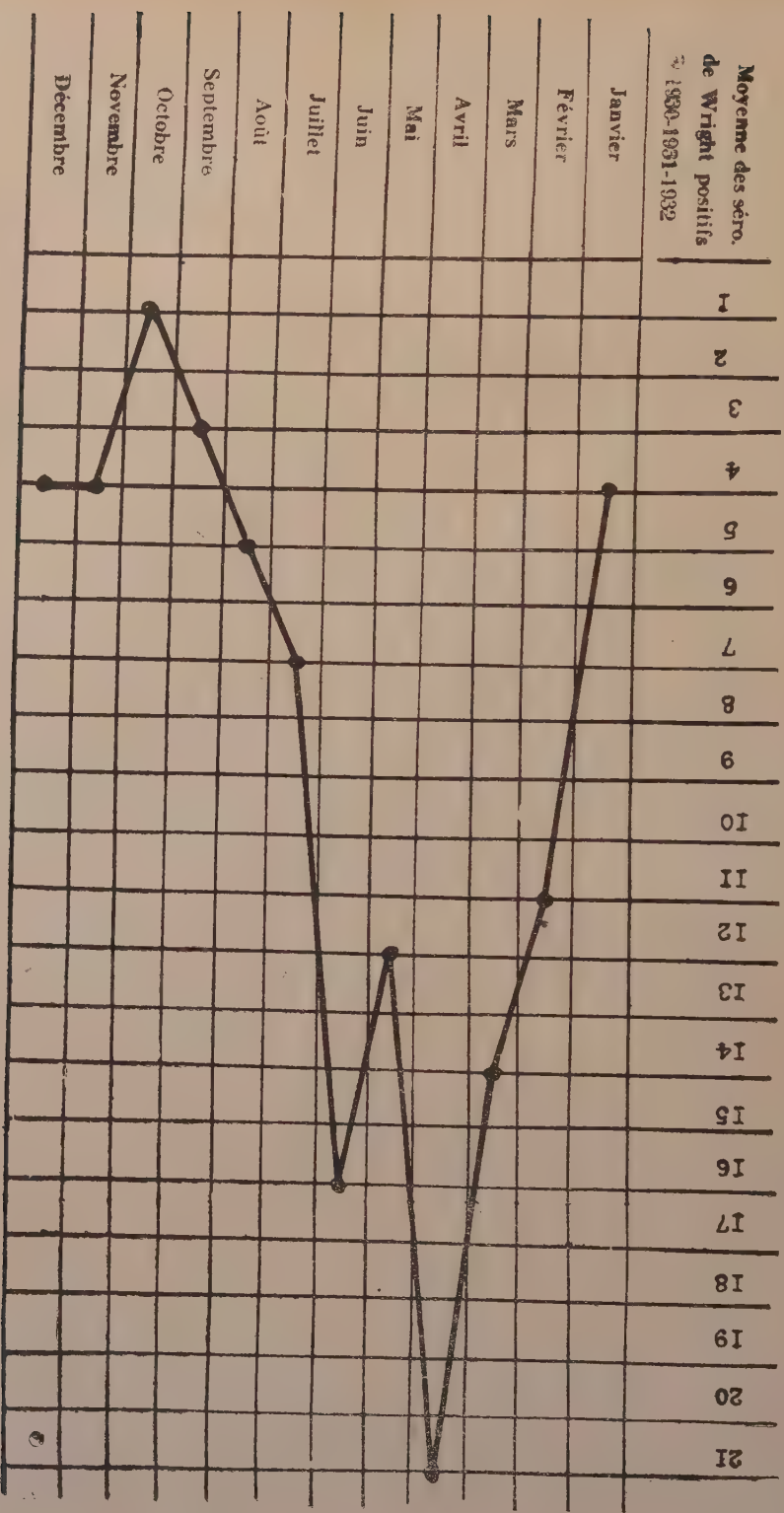
Ce résultat qui semble pouvoir être obtenu par n'importe quelle médication paraît l'être d'une façon à peu près certaine par la médication endoprotéinique et aussi par la médication endoprotéinique associée à la vaccination laquelle vient renforcer la deuxième phase.

Et nous pensons que là où tout traitement aura échoué ou lorsque le patient voudra accepter cette médication un peu brutale mais fertile en bons résultats, il sera profitable de l'expérimenter.

Nous ne pensons pas sortir trop du cadre de notre sujet en donnant sous forme de graphiques les constatations faites personnellement sur la fréquence de la fièvre ondulante dans la région marseillaise.

Il résulte de cette statistique portant sur les trois dernières années que 12 % des sérodiagnostics sont positifs pour la fièvre ondulante, que l'infection a une recrudescence pendant le premier semestre et que le maximum des cas se localise au mois d'avril.

Moyenne des séro.
de Wright positifs
1930-1931-1932



Mois	Séro-diagnostics effectués				Séro-diagnōstics positifs au M. Melitensis			
	Année				Année			
	1930	1931	1932	Total	1930	1931	1932	Total
Janvier ..	18	23	24	65	3	1	0	4
Février ..	23	13	24	60	5	3	3	11
Mars	25	17	32	74	4	4	7	14
Avril	27	26	39	92	10	7	4	21
Mai	24	16	18	58	6	3	3	12
Juin	21	13	36	70	1	3	12	16
Juillet	21	8	29	58	1	1	5	7
Août	31	23	27	81	2	1	2	5
Septembre	30	19	29	78	1	1	1	3
Octobre ..	17	24	32	73	0	0	1	1
Novembre	21	19	26	66	1	0	3	4
Décembre..	15	22	32	69	1	1	2	4
Totaux	273	223	348	844	35	24	43	102

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALESSANDRINI et SABATUCCI. — *An. Igiene*, 51-29-1931.
- (1 A) ANTONI. — *Ztbl. Bakt. I. Ref.* 98, p. 34, 1930.
- (2) AMATO. — Provocation of hemoclasie crises. *Riforma med.*, 9 janv. 1928, p. 32.
- (3) AUBERT et LISBONNE. — Deux cas de fièvre ondulante traités par la gonacrine. *Arc. de la soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier*, mars 1929.
- (4) AUBLANT et LISBONNE. — Sur l'épidémiologie de la fièvre ondulante en France. *Off. Inter. Hyg. Publ.*, 21-1715-1929).
- (4 A) AUDIBERT et ROUSLACROIX. — Traitement de la fièvre de Malte par le Bleu de Méthylène. *Presse Médicale*, 7 janvier 1911.
- (5) ARKWRIGHT. — The nature of variation in bacteria. *Premier Congrès intern. de bact.*, Paris 1930.
- (6) ASCOLI et SANFILIPPO. — Vaccination of Gost against M. Melitensis infection. *J. Trop. Méd.*, 32, 289, 1929.
- (7) ASMUS (Kiel). — Über einen mit argochrom behandelten Fall von febris undulans (Bang Infektion). *Klin. Wochschr.* 1930, 1131.
- (8) BANG. — Les brucelloses animales. *Presse Méd.*, p. 1772-1931).
- (9) BEGUET. — *Annales inst. Pasteur* 1927, 41, p. 49.
- (10) BETHOUX. — Fièvre de Malte traitée et guérie par des injections intra-veineuses de tripaflavine. *Soc. méd. des Hôp.*, 7 février 1930.
- (11) BIANCHI. — La vaccinothérapie per via endovenosa nella febbre ondulante. *Polikli. sez. prat.* 1446, 1932.
- (12) BIANCHINI (Turin). — Il comportamento delle Brucelle Absortus e Melitensis di fronte ad alcuni prodotti chimioterapici in vitro. *Nuova. Vet.*, 1929. I.
- (13) BIELING. — *Z. Hyg.*, t. III, p. 728 (1930).
- (14) BOIRON et SCHAEFER. — Comptes rendus Soc. Biol., t. CIX, p. 459, 1932. Influence de l'agitation sur l'agglutination des bacilles typhiques.
- (14 A) BOIRON et ROUSLACROIX. — Recherches sur les antigènes ther-

- molabiles et thermostabiles. *Compte rendu Soc. Biol.* t. 108, p. 99, 1931.
- (15) BOSSA (G.). — Ricerche sulla realziona emoclasica del d'Amato nelle infezioni sperementali da micrococco mèlitense e da bacillo di Bang. *Policlinico. Sez. Prat.* p. 1619, 1929.
- (16) BOUTBOUL. — A propos de la thérapeutique de la fièvre ondulante par le sang ou le sérum de malade. *Edit.* 7, rue de Condé, Paris.
- (17) BRIMONT (L.). — La fièvre de Malte et son traitement par la tripaflavine en injection intraveineuse. *La Clinique*, n° 127. Juin 1929.
- (18) BRIMONT (L.). — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par la chimiothérapie acridinique. *Thèse Paris* 1930.
- (19) BRIMONT (L.). — Traitement curatif de la mélitococcie par la tripaflavine. *Revue des prog. thérap.* Déc. 1930, p. 332.
- (20) BURNET. — *Société de Biol.* p. 340, juillet 1925.
- (21) BURNET. — Etiologie de la fièvre ondulante. *Cong. int. d'hyg.* Marseille, sept. 1932.
- (22) BURNET. — *Annales I. Pasteur* 17, p. 108, 1928.
- (23) BURNET. — *Annales I. Pasteur*, Tunis, 14, p. 247, 264, 384, 1925.
- (24) BURNET. — Vaccination contre la fièvre de Malte. *Acad. des Sc.* 8 oct. 1928, p. 618.
- (25) BURNET. — Différenciation des Para mèlitensis. *Acad. Sc.*, 29 juin 1925, p. 2035.
- (26) BURNET. — Sur la notion de Para mèlitensis. *Arch. Inst. Pasteur*, Tunis, juillet 1925, p. 247.
- (27) CAMBESSEDES et COCHES. — Sup. de Med. et d'Hyg. trop. 5 juillet 1928.
- (28) CAMLBESSEDES et GARNIER. — La vaccinothérapie de la fièvre de Malte. *Paris Médical*, 23 mars 1929.
- (29) CAMBESSEDES et GARNIER. — Traitement pratique de la fièvre de Malte. *La Médecine*, décembre 1929, n° 17, p. 921.
- (30) CAMBESSEDES et LAVANI. — Endoprotéinothérapie de la fièvre ondulante. *I^{er} Congrès internat. d'hyg. méd.* Marseille, 20-25 sept. *Marseille Méd.* n° 30, 25 sept. 1932 et *Presse Méd.* 23. 11.32, n° 94.
- (31) CARINI (A.). — Lipovaccinazione nella melitococcia. *Annales Clinica Med. Anno. XII*, p. 401, 15 déc. 1921.
- (32) CERRUTI et SOLAI. — A propos de la diffusion de l'infection due à Br. para-mèlitensis chez les ovins dans la Sardaigne. *Boll. della sezione italiana della Soc. Int. di Micr.* T. VII et VIII, juillet 1931.
- (33) CONCINOTTI. — Elimination par la mamelle de Br. abortus vivants après vaccination des bovidées par vaccin vivant. *Dtsch. Tierarztl. Wsch* 465. 1931.

- (34) COURY (A.). — La vaccinothérapie dans la fièvre de Malte. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 juin 1932.
- (35) COURCOUX, LELONG et CORDEY. — Sur un cas parisien de mélitococcie. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 21 juillet 1922.
- (36) COSUTERNO (Turin). — La trypaflavina nella cura della Maltese *Policlinico. Sez. prat.* 1930, 1218.
- (37) COURTOIS-SUFFIT, GARNIER et LIEGE. — Un cas de fièvre de Malte. *Gaz. des Hôp.* n° 70, 1er septembre 1926.
- (38) COURTOIS-SUFFIT, GARNIER et LIEGE. — Un cas de fièvre de Malte guéri à la suite d'une injection unique d'endoprotéine préparée avec le bacillus abortus de Bang. *Maroc Med.* 15 septembre 1926.
- (39) CUSTER (St-Galien). — Zur Bang Infection des Menschen. *Zweitz. Med. Wschr.* 254-1931.
- (40) DARGEID. — Mélitococcie. *Arch. de Méd. et Pharm. navales*, n° 2, mai 1926.
- (41) DARRE et LAFAILLE. — Un cas de fièvre ondulante guéri par la chromothérapie. *Rev. des Progrès thérap.* n° 1, janv. 1929, p. 28.
- (42) DARRE et LAFAILLE. — Un cas de fièvre de Malte guéri par les injections intraveineuses de tripaflavine. *Bull. Acad. Méd.* 3^e sér. T. c. Séance du 16 oct. 1928, p. 999.
- (43) DEBBACH. — Myélite aiguë dorsale dans la fièvre méditerranéenne et son traitement par la mélitine intra-rachidienne. *Tunis. Méd.* n° 9, t. xxxv. nov. 1931.
- (44) DEBBACH (G.), SPEZZAFUMO et SANTILLANA. — Essai sur la valeur thérapeutique dans le traitement de la fièvre de Malte. *Tunisie Méd.* n° 9. 25 nov. 1931.
- (45) DEBRÉ, MARIE, GIROUX. — Fièvre ondulante autochtone. Intérêt de l'épreuve à la mélitine de Burnet. *Soc. Méd. Hôp.*, 16 déc. 1927.
- (46) DUBOIS et SOLLIER. — Vaccination préventive contre la fièvre ondulante à l'aide d'un vaccin polyvalent. Résultats obtenus de 1929 à 1932. Congrès Int. Hyg. Marseille 1932 D°. *Annales Inst. Past.* 1931. T. 47, p. 311.
- (47) DURRAN DE COTTES. — *Revista española de medicina y cirugía*. sept. 1919. *Gazetta degli ospedal.* An. XLII n° 26. 31 mars 1921.
- (48) DURAND (Paul). — A propos de la discussion sur la valeur du traitement spécifique de la fièvre ondulante. *Cong. Intern. d'Hyg.* Marseille, oct. 1932.
- (49) EVANS (Mlle). — *J. of Inf. Diss.* 22-580-1918. *Hyg. Labor. Bull.* 1925, 143, p. 32.
- (50) FREGUS. — La mélitococcie et son traitement. *Provence Médicale* n° 11, 15 août 1932.
- (51) FRENDEL et SZYMANOWSKY. — Souches de para-abortus obte-

- nues expérimentalement. *Ztbl. für Bakt. Orig.* v. 117, p. 240, 1930.
- (52) FRENDEL (J.) et SZYMANOWSKY. — Sur la variabilité du bacille de Bang. *Compte rendu Soc. Biolog.* 102, p. 111, 1929.
- (53) FONTANEL GUELLE. — Fièvre de Malte et gonacrine. *Soc. des Sc. Méd. et Biolog. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, séance du 15 nov. 1929, p. 361.
- (54) FLEMING. — Fièvre de Malte et gonacrine. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, séance du 15 nov. 1929.
- (55) FIESSINGER et BLUM. — Fièvre de Malte à forme ambulatoire traitée par la vaccinothérapie.
- (56) FERRO (P.). — La protéinothérapie nella febbre mediterranea.
- (58) FINZI NABONI. — Nuove ricerche sulla differenziazione delle Brucellae. *II^e Congr. de Pathl. Comp.* Paris, 14-17 oct. 1931.
- (58) FICHERA et MANGERI. — Recherches sur l'immunisation de la fièvre méditerranéenne (toxicité des vaccins). *Z. Immun. Forsch.* 65-352, 1930.
- (59) FAVILI. — *Ztbl. Bakt. Orig.* 120, p. 24, 1931. Untersuchungen über die Fähigkeit der Bakterien der Brucella Melitensis Gruppe. H₂S zu produzieren.
- (60) GILTNER, WARD et HUDDLESON-CLARK. SCHLINGMANN. — Résultats de l'emploi de vaccins de Huddleson dans la maladie de Bang. *J. Amer. Veter. Med. Assoc.* 74, 885, 1929.
- (61) GRUMBACH et GRILICHESS. — *Ztbl. Bakt. Orig.* 126, p. 321 à 340. Déc. 1932. Zur Bakteriologie der febris undulans.
- (62) GUIDO IZAR. — Fièvre de Malte et chimiothérapie. *Rev. des Prog. Thérap.* n° 4, avril 1929, p. 112.
- (63) GUELLE (F.). — Fièvre de Malte et gonacrine. *Arch. Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, janvier 1930.
- (64) HALBRON. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1373, 1922.
- (65) HOFFMANN. — Traitement de la fièvre ondulante par l'acriflavine. *J. Amer. Med. Assoc.* 2169, 1929.
- (66) HUDDLESON. — *J. Inf. Diss.*, 43, p. 89, 1928. *Ibid.* 491, 1931. *Amer. Pub. Health. Assos.*, p. 18, 1929.
- (67) HUDDLESON et ABELL. — *J. Bact.* 1927, 13.
- (68) HUDDLESON et FOREST. — Differentiations for the species of the genus Bruc. *Am. J. Publ. Health.* 491, 1931.
- (69) HOEGLER (C.). — *Med. Welt.* p. 1072, 1929.
- (70) HASSKO. — Reagensglasversuche über die Wirkung chemotherap. Mittel auf Bang bazillen. *Berl. Tierärztl. Wsch.*, p. 519, 1931.
- (71) IZAR et MASTROGENI. — Sur la chimiothérapie de la fièvre de Malte. *Boll. della Soc. di Biol. Speriment. de 1926. Riforma Médica*, 1927, n° 5.

- (72) IZAR. — Maltafieber und Chemotherapie. *Seuchenberkämpfung Infektionskrankheiten*. 1928, p. 147.
- (73) IZAR. — Chimiothérapie de la Méliotoccie. *In Ressegna internazionale di clinica et terapia*, t. VII, n° 2, nov. 1927.
- (74) JULLIEN. — Essai de traitement de la méliotoccie. *Brucellose humaine* par un vaccin non spécifique, *Avenir Méd.* n° 1, janvier 1932.
- (75) JANBON (M.). — Un nouveau cas de fièvre ondulante rapidement guéri par la gonacrine. *Arch. de la Soc. Méd. et Biol. de Montpellier*. Fasc. VII, juillet 1929, séance du 10 mai 1929, p. 364.
- (76) JANBON et DUPONNOIS. — Fièvre ondulante de longue durée avec détermination ostéo-articulaires persistantes (apondylite et sacrocoxite). Traitement par la gonacrine. *Arch. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, janvier 1929, p. 153.
- (77) KAMADA. (Tokio). — Zum Diagnostik und bakteriologie der Bang Infektion. *Ztbl. Bakt.* Bd. 120, p. 364, 1931.
- (78) KARSTEN. — Innoculation des animaux en état de gestation avec des cultures de B. Bang étude. *Deutsche Tierärztl. Wsch.* p. 385, 1931.
- (79) KAUFFMANN. — Die Technik des Typusbestimmung in der Typhus und Paratyphus Gruppe. *Zentbl. für Bakt.* 119, p. 152, 1930.
- (80) KLIMMER. — Abortus Bang und Milch Hygiene. *Berliner Tierärztl. Wschr.*, p. 87, 1932.
- (81) KRISTENSEN (M.). — Untersuchungen über die Rolle des Bangschen abortus Bazillus als menschenpathogen. *Ztbl. Bakt. orig.* 108, p. 1929.
- (82) KRISTENSEN (M.). — Klassifikation dänischer und anderer Brucellastämme. *Ztbl. Bakterorig.* 120, p. 179.
- (83) KRISTENSEN et PER HOLM. — Bakt. und statistische Untersuchungen über febris. undulans in Danemark. *Ztbl. Bakt. orig.* 112, p. 281.
- (84) LAGARDE (M.). — Contribution à l'étude de la vaccinothérapie antiméliotoccique par l'endoprotéine d'abortus. *Thèse Paris* 1932.
- (85) LANG (H.-J.). — Bang Infektion mit vaccine behandelt. *Med. Klin.* p. 389, 1930.
- (86) LAUZE. — Douze cas de maladies infectieuses graves traitées par le choc colloïdo-clasique. *Sud Médical*, 15 avril 1922.
- (87) LOVELL A.-R., POSTON P.-A., AMOSS A.-L. (Baltimore). — Administrations of thionin and Methylviolet in intestinal Brucella infection. *J. Amer. Med. Assoc.*, 95, 860, 1930.
- (88) LEMIERRE, MARCHAL et JAUBERT. — Un cas de fièvre ondulante autochtone valeur diagnostique et thérapeutique de l'intra-

- dermoréaction de Burnet. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 16 déc. 1927.
- (89) LEMIERRE (A.), MAHONDEAU (D.), CAMPOYER. — Un cas de Brucellose contractée en Lorraine. Traitement par le jaune d'acridine. Guérison. Psychose post-infectieuse. *Bulletin et Mém. des Méd. des Hôp. de Paris*, 48, 319-329, 14 mars 1932.
- (90) LEGROUX. — La vaccination par les anabactéries. *Cong. Int. d'Hyg. Marseille*, 1932.
- (91) LIGNIERES. — Sur les qualités pathogènes de Br. Melitensis et Br. Abortus. *Presse Médicale* 1932, p. 1118.
- (92) LIEGE (R.) et CASTERAN (R.). — Un nouveau cas de mélitococcie guéri à la suite d'une injection unique d'une endoprotéine préparée avec le bacillus abortus de Bang. *Gaz. des Hôp.* n° 3, p. 41, janvier 1929.
- (93) LISBONNE. — La fièvre ondulante en France. Notes d'épidémiologie. *Bull. Méd.* 25 juin 1927.
- (94) LISBONNE. — Les brucelloses du Midi de la France. *II^e Cong. Inter. de Pathol. Comp. Paris*, 14-17 oct. 1931.
- (95) LISBONNE. — Fièvre de Malte et autovaccinothérapie. *Soc. de Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 4 juin 1928.
- (96) LISBONNE, ROMAN et TAYLOR. — Classification des Brucellas isolés en France, par action bactériostatique des matières colorantes et la production du H₂S (Huddleson) et l'application de ces données à l'épidémiologie. *Ann. I. P.* 49, 284, 1932.
- (97) LISBONNE et BALMES. — Chimiothérapie de la Mélitococcie. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CII. 1929, p. 1573.
- (98) LISBONNE et VIDAL. — *Congrès international d'hyg. de Marseille*, 25 oct. 1932. La fièvre ondulante d'origine bovine en France.
- (99) LISBONNE, DURAND, JANBON. — Vaccinothérapie et chimiothérapie de la fièvre ondulante. *Cong. Méd. Montpellier* 1929.
- (100) LEVI (G.). — Tripaflavine et fièvre méditerranéenne. *Tunisie Méd.* n° 9, xxv. nov. 1931.
- (101) LOP. — Fièvre ondulante traitée et guérie par le quinby après échec de la vaccinothérapie. *Marseille Méd.* n° 9, 25 mars 1932.
- (102) LOURENS (L.-F.). — Recherches sur le lait de vache infecté par Br. Bang. *II^e Cong. inter. de Pathol. comp. Paris*, 14-17 oct. 1931.
- (103) LUSTING (A.) Florence. — Analogie entre B. Bang et le B. Melitensis. *Ztbl. Bakt. Orig.* 115, 219, 1930.
- (104) LYON (Gaston). — Clinique Thérapeutique. Masson, éditeur, Paris.
- (105) MADSEN (H.). — Sur la fièvre de Malte à bacille de Bang au

- Danemark (7 avortements humains). *Off. Int. Hyg. Publ.* 22-307, 1930.
- (106) MALLARDO, CESARE, AMATUCCI. — The identity of abortus with B. Melitensis. *J. Trop. Méd.* 3, 124, 1930.
- (107) MARSHALL, JARED, DOROTHY. (San Francisco). — Bactériostatic action of dyes on the organism of undulant fever. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 27-525, 1930.
- *J. Ind. Din* 49, 318, 1931.
- (108) MONTEL. — Un nouveau traitement de la fièvre ondulante par les dérivés de l'abortine et de la mélitine : Les formo-abortines et les formo-mélitines. *Marseille Méd.* I: 537, avril 1932.
- (109) MONTEL. — Deux nouveaux cas de fièvre ondulante guéris à la suite d'une injection unique d'endoprotéine d'Abortus. *Soc. de Méd. Mil. franç.* n° 3, avril 1929. Lavauzelle, édit.
- (110) MOUSSU. — Essais de la chimiothérapie de l'avortement épi-zootique des bovidés. *Rec. Méd. Vét.* 107-336, 1931.
- (111) NARICH. — La fièvre de Malte traitée par la glace et l'abcès de fixation. *Concours Méd.* 1924, p. 2045.
- (112) NEUFELD. — Die Typenfrage in der Bakteriologie. *Cong. de microbiologie de Heidelberg.* 1931.
- (113) NICOLLE (Ch.) et DURAND (T.). — *Arch. Inst. Past. de Tunis*, XIII, n° 3 et 4 oct. 1924.
- (114) NICOLLE et BOQUET. — Eléments de microbiologie générale et d'immunologie. *Doin*, édit. 1926.
- (115) NICOLLE et CONSEIL. — Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme. *C. R.-Ac. des Sc.* CLXXIV. 13 mars 1922, p. 724-727.
- (116) ŒLNITZ et LIOTARD. — Autosérothérapie de la fièvre de Malte. *Soc. Méd. des Hôp.* avril 1923.
- (117) OLITZKI et BROMBERG. — Verwendungstoffwechsel und Differential Diagnose in der Brucellagruppe. *Ztbl. Bakt. Orig.* 120, p. 347, 1931.
- (118) ONETTO. (Santiago). — *Z. Immun.* 69, 430, 1931.
- (118) PALTRINIERI. — Recherches comparatives sur quelques récentes méthodes de différenciation des germes du genre Brucella. Les bouillons filtrats spécifiques, le métabolisme du soufre, l'agglutination par la trypanflavine. *Nuova veterinaria. An.* IX, n° 12, 1931.
- (120) PANDIT et WILSON. — *J. Of Hyg.* v. 32, n° 1, janvier 1932.
- (121) PARA. — Traitement de la fièvre de Malte par le vaccin antigrippal du Pr. Minet. *Journal de Thérapeutique Française*, n° 13, janvier 1932.
- (122) PARTEARROYO (F.-R. de). — La quimiothérapie nella febbre di Malta. *Arch. Méd. Chirurg. y Especialid.* 14 avril 1923, p. 62-66.

- (123) PLASTRIDGE et ALPINE (Mac). — Agglutinin absorption studies on *Brucella*. *J. Inf. Diss.* t. L. p. 555, 1932.
— *J. Inf. Diss.* 46, 315, 1930.
- (124) PLAZY et GERMAIN. — A propos du traitement de la mélitococcie. *Presse Méd.* n° 94, 23-11-32 et I^e Congrès Int. d'Hyg. Méd. Marseille, 19-25 sept. 1932. *Marseille Méd.* n° 30, 25 octobre 1932.
- (125) PHILIP. — Autosérothérapie périodique de la fièvre de Malte. *Thèse de Montpellier*, 1925-26.
- (126) PIERI (J.). MOUREN. — Sur un nouveau traitement de la mélitococcie. *Provence Médicale* n° 2, 15 nov. 1931.
- (127) PUECH, VIDAL, RIMBAUD. — Résultats de quelques essais thérapeutiques dans la fièvre de Malte. *Arch. de la Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*.
- (128) QUELVI (C.), NESLEN (Jf. M. T.). — Undulant fever: its treatment by whole blood transfusion. *Northwest Med.* 31, 12 janvier 1932.
- (129) RAMON (Louis). — Orientation médicale (mars 1932). *Roos R. B. Jour. Hyg.* 26, 279 et 403, 1927.
- (130) RANQUE et SENEZ. — La mélitococcie en Provence au cours de ces dernières années. *Marseille Médical*, 25 oct. 1925.
- (131) ROUSLACROIX. — Sur la variabilité microbienne. *Sud Méd. et Chir.* 15 janvier 1932.
- (132) ROZIES. — Traitement curatif de la mélitococcie. *Journ. Méd. Franç.* n° 5, mai 1929, p. 186.
- (133) ROZIES. — Vaccination préventive de l'homme contre la fièvre ondulante. *Progrès Médical*, 29 sept. 1929.
- (134) RUDOLF. — *Arch. Tierheil.* 63, 147, 1931.
- (135) RUGE. — *Ztbl. Bakt. Orig.* 124, p. 276, 1932.
- (136) RUNDBERG (Stockholm). — Une étude expérimentale sur les propriétés immunologiques contre les bacilles de Bang. *Acta. Soc. Succanéa*, 58, 1932.
- (137) RUNGE (S.). — Le traitement de l'avortement épizootique des bovins par les injections de trypanoblu et d'hexaméthylène tétramine. *Windonnosci weterynaryjne*, p. 443, 1931.
- (138) RUDNEW et KRUMBERG. — Traitement de la maladie de Bang. *Arch. Schiff. und Trop. Hyg.* 35-81, 1931.
- (139) SAN FILIPPO (Emmanuele). — Sérothérapie de la fièvre de Malte. *Giorn. di Clinica Médica. Parma.* 12.507, 1931.
- (140) SCALLA (V.). — Différenciation des Brucellas à l'aide des bouillons filtrats spécifiques. *Giorna. Malatt. esot. Tropic.* T. III, 1930.
- (141) SCULLY (F.-J.). — Vaccins and serum undulant fever. *J. Arkansas M. Soc.* 28, 171-174, fév. 1932.
- (142) SEE (P.). — La question de la fièvre de Malte et de son trai-

- tement. Revue des travaux récents. *Gaz. des Hôp. de Paris*. 1924. xcvii, p. 401-404.
- (143) SENTIS (Mlle). — Traitement de la fièvre de Malte par l'autovaccin. *Bull. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 3^e année. Fév. 1922, p. 214-216.
- (144) SERGENT (E.). et LHERITIER (A.). — Essais de sérothérapie dans la fièvre ondulante. *Annales de l'Institut Pasteur*, T. xxxii, mai 1919.
- (145) SERGENT, MIGNET et KOURILSKY. — A propos d'un cas de fièvre de Malte. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 5 fév. 1926.
- (146) SHILLING, MAGNE et LEITCH. — Traitement de la fièvre ondulante par l'antigène autogène. *J. of the Amer. Med. Assoc.* p. 1945, n° 23, 6 juin 1931.
- (147) SOSTRES (A.) et GALEIGA, — Fièvre mélitensis. Tratamiento con vacuna y con suero. *Med. de los niños* 33, 68-80, mars 1932.
- (148) SOULEYRE. — Recherche d'une méthode de colloïdoclasothérapie dans la fièvre méditerranéenne. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3^e année, xlv. 18 fév. 1923.
- (149) SUZEAU. — Essai sur les propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques de la septicémine. *Soc. Path. comp.* 21 août 1925.
- (150) TEISSIER (P.), REILLY (J.) et RIVALLIER (E.). — Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*. xxv, n° 2, juin 1927.
- (151) TOULLEC (E.), et GAYE (E.). — Contribution à l'étude thérapeutique de la fièvre ondulante. *Le Sud Chir. et Méd.* 15 juillet 1929, n° 297, p. 2476.
- (152) TOULLEC et BLANCHARD. — Sur le traitement de la mélitococcie par la protéine du bacillus abortus. *Bul. Soc. Path. Exot.* xxii, 150, 1929.
- (153) TUNKER. — Clinical aspects and therapy of Bang's disease case. *Arch. f. Schiffs u. Tropen Hyg.* avril 1931, p. 237.
- (154) TURPIN. — *Progrès Médical* 1928. 15 septembre.
- (155) VEDEL et VIDAL (J.). — Considérations thérapeutiques sur la fièvre de Malte. Essais de traitement par le novarsénobenzol. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*. Séance du 14 nov. 1930.
- (156) WEIL. — Über den Einfluss der Temperatur auf die spezifische und nicht spezifische Agglutination. *Zbl. f. Bakt. Orig.* 36-677, 1904.
- (157) WEIGMANN. — *Ztbl. Bakt. orig.* 121, 318, 1931. Exp. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Bacillus abortus Bang und bacillus mélitensis.
- (158) WENDT (H.). — Sur Vakzinotherapie des Fébris ondulans

« Bacillus Abortus » Bang. *Munch. Méd. Wschr.* n° 4, 25 janvier 1929, p. 149.

(159) WILSON. — *Br. J. Of. Exp. Path.* p. 1-13, 1932.

(160) ZAMMIT, THEMISTOCLES and DEBONO. — Immunisation de la chèvre contre la fièvre de Malte par vaccination cutanée. *Lancet* 1930, p. 1343.

(161) ZIEMANN (H.). — Ueber de Behandlung des Maltafiebers und des infectiosent Abortes des Rindes mit Kollargol in ähnlichen Präparaten. *Deutsch Med. Wochenschrift.* XLVII, 5 mai 1921, p. 500.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

« Essais de vaccinothérapie
intra-veineuse
dans la fièvre ondulante »
par M. Louis VIGNOLI

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 18 mars 1933.

Le Professeur,
LISBONNE.

Vu:
Montpellier, le 19 mars 1933.

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer:
Montpellier, le 20 mars 1933.

Le Recteur,
TAILLIART.

